

Aus der Klinik für Neurochirurgie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Daniel Hänggi

**Komplette Resektion um jeden Preis?
Einfluss des molekularen Tumorstatus bei
Glioblastompatienten mit postoperativem, residualem Tumor.**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Julia Melanie Ehrmann

2021

Als Inauguraldissertation gedruckt mit der Genehmigung der Medizinischen
Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachterin: PD Dr. med. Marion Rapp

Zweitgutachter: PD Dr. med. Jörg Felsberg

Für meine Familie in Liebe und Dankbarkeit.

Zusammenfassung

Als Goldstandard in der Therapie maligner Gliome wird die vollständige Resektion KM-aufnehmender Tumoranteile angesehen. Molekulare Marker, wie der MGMT- und der IDH-Status, besitzen einen prognostischen Stellenwert und werden zunehmend in die Therapieentscheidung mit einbezogen. Ob jedoch ein vorteilhafter molekularer Tumorstatus, aufgrund des besseren Ansprechens auf die adjuvante Radiochemotherapie, den Nachteil einer inkompletten Resektion ausgleichen kann, konnte bisher nicht geklärt werden. Ziel dieser retrospektiven Arbeit war es daher, das residuale Tumorgewebe in Abhängigkeit des jeweiligen MGMT-Status zu analysieren. Einschlusskriterien waren dabei: (1) Erstdiagnose eines IDH Wildtyp GBMs, (2) Tumorentfernung in dem Universitätsklinikum Düsseldorf, (3) Verfügbarkeit der prä- und früh postoperativen MRT Bildgebung, (4) nachweisbares Resttumorgewebe in der früh postoperativen MRT Bildgebung, (5) molekularbiologische Analyse des MGMT-Status, (6) adjuvante Therapie gemäß dem EORTC 26981/22981 NCIC CE3 Protokoll. Zwischen Januar 2010 und Dezember 2018 erfolgte bei 256 der 665 GBM Patienten eine Tumorteilresektion. 81 dieser Patienten (medianes Alter 63 Jahre, w=31, m=50, eloquente Tumorage n=75) mit einem medianen Tumorrest von $0,94 \text{ cm}^3$ wurden in die Studie eingeschlossen. 31 der untersuchten Tumore wiesen eine MGMT Promotor Methylierung auf. Sowohl das mediane OS als auch das mediane PFS waren im Falle eines positiven MGMT Markers signifikant erhöht (mOS: 16 vs. 13 M, $p=0,009$; mPFS: 13 M vs. 5 M, $p=0,003$). Zudem konnte ein besseres Therapieansprechen und seltener ein Wachstum des verbliebenen Tumorrests beobachtet werden ($p=0,001$). Unsere Ergebnisse unterstützten die Erkenntnis, dass eine vorliegende MGMT Promotor Methylierung einen prognostisch günstigen Einfluss auf das Überleben teilresezierter GBM Patienten darstellt. Dennoch verstarb unser Studienkollektiv deutlich früher als komplett resezierte Patienten, in den zum Vergleich herangezogenen Studien (Kreth et al., 2013, Rapp et al., 2017, Gessler et al., 2018). Somit kann trotz des beobachteten Benefits, auch im Falle einer vorliegenden MGMT Promotor Methylierung, der Nachteil einer inkompletten Tumorresektion, nicht durch die adjuvante Therapie ausgeglichen werden und die komplette Entfernung KM-aufnehmender Tumoranteile sollte weiterhin das primäre neurochirurgische Ziel darstellen.

Abstract

The survival benefit of a complete resection of the contrast-enhancing malignant glioma tissue has clearly been demonstrated. Recently, molecular pattern, mainly MGMT promoter methylation and IDH1 mutation gained more importance within the decision-making process of therapy. As prognostic markers, in patients with a favorable molecular constellation, progression free survival and overall survival is improved. However, it is not known whether a favorable molecular constellation can compensate the disadvantage of a subtotal resection. Therefore, we analyzed the progress of residual tumor tissue depending on the molecular tumor status. Inclusion criteria were: (1) initial diagnosis of IDH wildtype glioblastoma, (2) surgery at the neurosurgical department, University Hospital Duesseldorf, (3) availability of pre- and early postoperative (< 72 hours post-operative) MRI scans, (4) residual tumor tissue in the early postoperative MRI scan, (5) availability of molecular-genetic testing of MGMT status (6) adjuvant therapy with concomitant radio-chemotherapy followed by intermittent TMZ according to the EORTC 26981/22981 NCIC CE3 scheme. From January 2010 until December 2018 256 patients with a glioblastoma received surgery with residual tumor resection. Finally, 81 patients (median age 63 years, f=31, m=50, eloquent tumor location n=75), with a median residual tumor volume of 0,94 cm³ were included in the analysis. MGMT promoter was methylated in 31 of those tumors. Median overall survival as well as median progression free survival was significantly increased in tumors with a methylated MGMT promoter (mOS: 16 vs. 13 M, p=0,009; mPFS: 13 M vs. 5 M, p=0,003). In addition, methylated MGMT promoter was correlated with a better treatment response and a less frequent local tumor recurrence (p=0.001). Accordingly, to the current literature our data confirm the impact of MGMT promoter methylation in patients with glioblastoma, IDH-wildtype on OS and PFS. However, in comparison to patients who underwent a total tumor resection (Kreth et al., 2013, Rapp et al., 2017, Gessler et al., 2018), OS was decreased in patients with residual tumor regardless MGMT methylation. However, in comparison to patients after complete tumor resection, a methylated MGMT promoter cannot compensate the disadvantage due to residual tumor volume. Thus, complete tumor resection should remain the gold standard.

Abkürzungsverzeichnis

5-ALA	5-Aminolävulinsäure
AGT	O ⁶ -Alkylguanin-DNA Alkyltransferase
ANOVA	<i>analysis of variance</i> (Varianzanalyse)
CCNU	Chlorethyl-Cyclohexyl-Nitro-Urea = Lomustin
CR	<i>complete response</i> (komplette Remission)
CT	Computertomographie
DNA	Desoxyribonucleinsäure
DWI	<i>diffusion-weighted imaging</i> (diffusionsgewichtete Bildgebung)
EGFR	<i>Epidermal Growth Factor Receptor</i> (epidermaler Wachstumsfaktor)
EORCT	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i>
¹⁸F-FET	Fluor-18 markierte Aminosäure Fluor-Ethyl-Tyrosin
FLAIR	<i>fluid-attenuated inversion recovery</i>
GBM	Glioblastom
Gy	Gray
IDH	Isocitrat-Dehydrogenase
IOM	Intraoperatives neurophysiologisches Monitoring
KM	Kontrastmittel
KO	Körperoberfläche
KPS	<i>Karnofsky Performance Status Scale</i>
M	Monate
mOS	<i>median overall survival</i> (medianes Gesamtüberleben)
mPFS	<i>median progression free survival</i> (medianes progressionsfreies Überleben)
MGMT	O ⁶ -Methylguanin-DNA Methyltransferase
MSP	Methylierungsspezifische PCR
MRT	Magnetresonanztomographie
NCIC CTG	<i>National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group</i>
NIHSS	<i>National Institutes of Health Stroke Scale</i>
NOS	<i>not other specified</i> (nicht anders klassifiziert)
OS	<i>overall survival</i> (Gesamtüberleben)

OAS	Gesamtüberleben, im Falle eines rezidivfreien Verlaufs (PFS=OS)
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PD	Progression
PFS	<i>progression free survival</i> (progressionsfreies Überleben)
PR	<i>partial response</i> (partielle Remission)
PSP	Pseudoprogression
PWI	<i>perfusion-weighted imaging</i>
RANO	<i>Response Assessment in Neuro-Oncology</i>
RTV	<i>residual tumor volume</i> (Resttumorvolumen)
SD	<i>stable disease</i> (stabiler Krankheitsverlauf)
TERT	<i>Telomerase Reverse Transcriptase</i>
TMZ	Temozolomid
TR	<i>treatment response</i> (Therapieansprechen)
TTF	<i>Tumor Treating Fields</i> (Tumortheraiefelder)
WHO	<i>World Health Organization</i>
UKD	Universitätsklinikum Düsseldorf
ZNS	Zentrales Nervensystem

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	I
Abkürzungsverzeichnis	III
1 Einleitung.....	1
1.1 Das Glioblastoma multiforme	1
1.1.1 Epidemiologie	1
1.1.2 Ätiologie	2
1.1.3 Klinische Manifestation	2
1.1.4 Histopathologie	3
1.1.4.1 IDH-Status.....	5
1.1.4.2 MGMT-Status	6
1.1.5 Diagnostik	8
1.1.5.1 Primärdiagnostik.....	8
1.1.5.2 Postoperative und Verlaufsdagnostik	10
1.1.6 Therapie.....	11
1.1.6.1 Resektion	13
1.1.6.2 Adjuvante Radiochemotherapie	15
1.1.7 Prognostische Faktoren	16
1.2 Diagnose eines Tumorrezidivs	16
1.3 Resttumor.....	20
1.4 Fragestellung	20
2 Material und Methoden	22
2.1 Studiendesign und Studienablauf.....	22
2.2 Einschlusskriterien und Studiendaten	22
2.3 Molekulare Analyse	24
2.4 Klinischer Status	25
2.5 Tumolvolumen und Therapieverlauf	25
2.6 Statistische Analyse	28
3 Ergebnisse.....	30
3.1 Patientenrekrutierung.....	30
3.2 Patientencharakteristika	32

3.3 Tumorcharakteristika.....	34
3.4 Therapieverlauf	36
3.5 Überlebensdaten.....	39
3.6 Tumorwachstum.....	45
3.7 Auswirkung weiterer Einflussfaktoren	47
3.7.1 Einfluss des Alters.....	47
3.7.2 Einfluss des KPS-Index.....	48
3.7.3 Einfluss des residualen Tumorumfanges.....	49
4 Diskussion.....	50
4.1 Einfluss der adjuvanten Therapie auf das lokale Tumorwachstum	51
4.2 Überlebensdaten im Vergleich	53
4.3 Klinischer Zustand im Vergleich	57
4.4 Weitere Einflussfaktoren im Vergleich.....	58
4.5 Stärken und Limitationen der Studie	59
4.6 Ausblick.....	62
5 Schlussfolgerung.....	64
6 Abbildungsverzeichnis.....	65
7 Tabellenverzeichnis.....	66
8 Literaturverzeichnis.....	67
9 Danksagung	

1 Einleitung

1.1 Das Glioblastoma multiforme

1.1.1 Epidemiologie

Hirntumore machen in Deutschland 1,7% der Tumore im Erwachsenenalter aus und verursachen 2,6% aller krebsbedingten Todesfälle. Je nach Ursprung wird entweder von einer primären oder sekundären Genese gesprochen. Entwickelt sich der Tumor direkt aus Zellen des Gehirns, so wird dieser als primär bezeichnet. Bei einer sekundären Genese hingegen, geht ein anderer Tumorausprung voraus. Dieser kann sich sowohl innerhalb, als auch außerhalb des zentralen Nervensystems (ZNS) befinden (Krex and Schackert, 2018).

Mit etwa 80% stellen maligne Gliome die häufigsten primären Hirntumore des Erwachsenen dar. Sie entwickeln sich aus den Gliazellen, den Oligodendrozyten, den Astrozyten oder den Ependymzellen, welche die Stütz- und Ernährungsfunktion des umliegenden Hirngewebes übernehmen.

Mit etwa 54% und einer Inzidenz in den Vereinigten Staaten von 3,22/100.000 Einwohnern pro Jahr, stellt sich das Glioblastom (GBM) als häufigste Subgruppe aller Gliome dar (Ostrom et al., 2015, Krex and Schackert, 2018, Ostrom et al., 2019).

Ein deutlicher Anstieg der Inzidenz zeigt sich mit zunehmendem Lebensalter. Die Erstmanifestation kann alle Altersklassen betreffen, wobei das durchschnittliche Erkrankungsalter bei 64 Jahren liegt. Im Vergleich dazu erkranken Kinder eher selten an einem GBM. Männer sind 1,34-mal häufiger betroffen als Frauen (Ostrom et al., 2014). Zudem ist eine Häufung unter den Kaukasiern zu verzeichnen (Surawicz et al., 1999). Dies sei am ehesten auf die in westlichen Industrieregionen häufiger zur Verfügung stehenden bildgebenden Untersuchungen zurückzuführen (Wen and Kesari, 2008).

Trotz früherer Diagnosestellung und verbesserter Therapieoptionen ist das GBM mit einer infausten Prognose assoziiert. So liegt das 5 Jahres-Überleben in etwa bei 5-10% (Stupp et al., 2009, Ostrom et al., 2014). Gemäß der aktuellen Studienlage wird ein medianes Gesamtüberleben (*overall survival*, OS) von

14,6-16,7 Monaten und ein medianes progressionsfreies Überleben (*progression free survival*, PFS) von 6,2-7,5 Monaten erreicht (Stupp et al., 2005, Chinot et al., 2014, Stupp et al., 2017, Herrlinger et al., 2019).

1.1.2 Ätiologie

Die Ursache von Hirntumoren lässt sich nicht einem bestimmten Risikofaktor zuordnen, sodass eine Vielzahl möglicher Parameter unter Verdacht stehen, zur Tumorentwicklung beizutragen. Als einzige signifikante Einflussfaktoren erwiesen sich ionisierende Strahlung und die Assoziation zu familiär bedingten Tumorsyndromen wie das Li-Fraumeni Syndrom, die Neurofibromatose 1 und 2 oder das Turcot Syndrom (Ohgaki and Kleihues, 2005, Farrell and Plotkin, 2007). Für Chemikalien, Rauchen, Ernährung, elektromagnetische Strahlung, Mobiltelefone, Kopfverletzungen, Allergien und virale Infektionen konnte kein signifikanter Zusammenhang beobachtet werden (Ohgaki and Kleihues, 2005).

1.1.3 Klinische Manifestation

Das GBM manifestiert sich durch eine Vielzahl unspezifischer Symptome. Abhängig von der Lokalisation und Größe des Tumors können fokale neurologische Defizite wie Hemiparesen, Sensibilitäts-, Sprach- oder Sehstörungen auftreten. Ein häufiges Symptom sind unspezifische Kopfschmerzen, welche bei Diagnosestellung bei etwa 50% der Patienten vorhanden sind und nicht selten von Übelkeit und Erbrechen begleitet werden (Wen and Kesari, 2008, Omuro, 2013). Epileptische Anfälle treten initial bei 20-40% der Patienten auf. Dabei handelt es sich vornehmlich um ein fokales Geschehen, was eine Generalisierung im weiteren Verlauf nicht ausschließt (Glantz et al., 2000, Krex and Schackert, 2018). Weitere unspezifische Symptome können Stimmungsschwankungen, Persönlichkeitsveränderungen, Gedächtnisstörungen oder Fatigue sein (Wen and Kesari, 2008, Omuro, 2013).

Das aggressive Wachstumsverhalten des GBMs führt dazu, dass zwischen dem Auftreten der ersten Symptome und der Diagnosestellung etwa drei bis vier Monate liegen (Ohgaki and Kleihues, 2013, Louis et al., 2016). Gelegentlich treten die Symptome akut auf und ähneln damit klinisch einem Apoplex. Im weiteren Krankheitsverlauf können zudem Komplikationen wie

thromboembolische Ereignisse, epileptische Anfälle, Fluktuationen neurologischer Symptome und Nebenwirkungen, bezogen auf die Therapie mit Kortikosteroiden oder Chemotherapeutika, auftreten (Omuro, 2013).

Die Quantifizierung der körperlichen Einschränkungen, beziehungsweise des Allgemeinzustandes des Patienten, erfolgt anhand von Scores wie der *Karnofsky Performance Status Scale*, auch Karnofsky-Index (KPS) genannt, der *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS) oder dem Barthel-Index (Mahoney and Barthel, 1965, Yates et al., 1980, Kasner et al., 1999).

1.1.4 Histopathologie

Maligne Gliome sind histologisch heterogene invasiv wachsende Tumore (Wen and Kesari, 2008). Bis vor kurzem wurden Hirntumore, basierend auf ihrem histologischen Muster, gemäß der *World Health Organisation* (WHO) Klassifikation von 2007 weltweit einheitlich definiert. Dabei gibt bereits die jeweilige Tumorbezeichnung Rückschluss auf ihren zellulären Ursprung. Neben der Zuordnung zu einem bestimmten Tumortyp, erfolgt ebenfalls die Graduierung entsprechend vorhandener Malignitätskriterien. Es werden vier Grade unterschieden, wobei das Malignitätspotential graduell ansteigt und mit einer Reduktion der Überlebenszeit einhergeht (Louis et al., 2007). Dabei werden Grad I Tumore als gutartig, Grad II Tumore als niedrigmaligne und Grad III bis IV Tumore als hochmaligne klassifiziert. Ab Grad II ist die Progression in ein höhergradiges Gliom möglich. Das GBM wird dem WHO Grad IV zugeordnet (Louis et al., 2007, Stupp et al., 2014).

Wie in Studien gezeigt werden konnte, nehmen molekulargenetische Marker einen zunehmenden Stellenwert sowohl in der Diagnostik als auch in der Therapie maligner Gliome ein (Huse and Aldape, 2014, Ceccarelli et al., 2016). Demzufolge wurde 2016 eine neue WHO Klassifikation etabliert, die neben den histomorphologischen, auch erstmals molekulargenetische Aspekte mit einbezieht (Louis et al., 2016). Basierend auf dieser Einteilung können weitere klinische Entscheidungen, Behandlungsziele und Prognoseabschätzungen getroffen werden.

In Abbildung 1 ist ein vereinfachter Algorithmus zur Klassifikation diffuser Gliome gemäß der Einteilung nach WHO 2016 dargestellt. Analog kann auch bei der Diagnosestellung anaplastischer Gliome vorgegangen werden. Dabei ist zu beachten, dass der Stellenwert der molekularen Marker stets den des histologischen Befundes übertrifft (Louis et al., 2016).

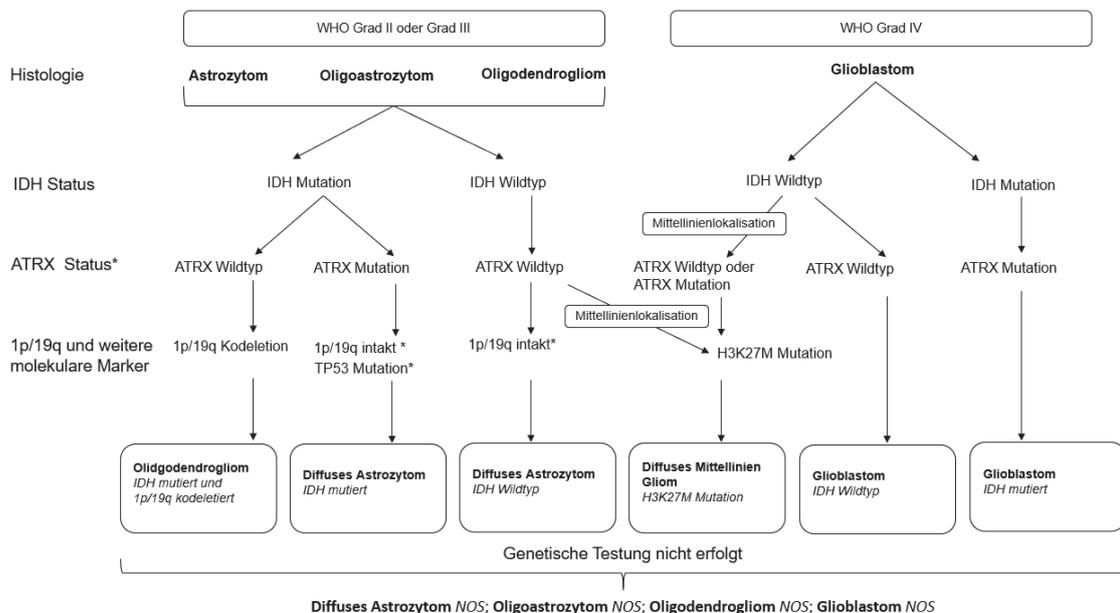


Abbildung 1: Vereinfachter Algorithmus zur Klassifikation diffuser Gliome

unter Berücksichtigung der histologischen (dick gedruckt) und molekularen Parameter (kursiv gedruckt). Die mit einem * versehenen Marker sind charakteristisch, aber nicht obligat für die jeweilige Diagnosestellung. Bei einem fehlenden Nachweis des molekularen Markers erfolgt die Bezeichnung als *not other specified* (NOS). Als Mittellinienlokalisierung werden Thalamus, Hirnstamm und Rückenmark verstanden. Gliome die sich in dieser Lokalisation befinden, werden zusätzlich auf die Mutation H3K27M getestet. Modifiziert nach (Louis et al., 2016, Reifenberger et al., 2017).

Folglich werden die WHO Gruppen II und III im Vergleich zu 2007 homogener definiert und je nach Ausprägungsgrad des molekularen Markers einem bestimmten Subtyp zugeordnet (Huse and Aldape, 2014, Reifenberger et al., 2017). Die zuvor geläufigen Diagnosen Oligoastrozytom oder anaplastisches Oligoastrozytom werden nun als *not other specified* (NOS) Kategorie deklariert und dürfen nun nur noch bei fehlendem Nachweis der molekularen Marker gestellt werden (Louis et al., 2016).

Die Verwendung "integrierter" phänotypischer und genotypischer Parameter für die ZNS-Tumorklassifizierung hat dazu geführt, dass Glioblastome in der WHO Klassifikation 2016 anhand ihres IDH-Status unterteilt sind. Das Glioblastom,

IDH-Wildtyp liegt in ca. 90% der Fälle vor, und entspricht am häufigsten dem klinisch definierten primären oder de novo Glioblastom.

Aufgrund neuer molekularer Daten und deren klinische Relevanz läuft derzeit eine Überarbeitung der bestehenden WHO-Klassifikation. Gemäß dem cIMPACT-NOW Update 6 wird eine Revision der Nomenklatur für eine Teilmenge der Tumoren sowie die Aufnahme weiterer Tumorentitäten gefordert. Eine Veröffentlichung der neuen WHO-Klassifikation ist 2021 angedacht (Louis et al., 2020). Von einem Glioblastom wird aktuell, entgegen der in Abbildung 1 dargestellten Klassifikation, nur im Falle eines IDH Wildtyps gesprochen. Von einem diffusen Astrozytom, IDH Wildtyp, mit den molekularen Eigenschaften eines Glioblastoms kann ausgegangen werden, wenn zusätzlich eines oder mehrere der folgenden Kriterien erfüllt sind (Louis et al., 2020):

- hohe Spiegel einer *Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR)-Amplifikation
- Kombination eines zusätzlichen Chromosom 7 und des Verlustes von Chromosom 10 (+7/-10)
- *Telomerase Reverse Transcriptase* (TERT) Promotor Mutationen

1.1.4.1 IDH-Status

Als wichtiger diagnostischer und prognostischer molekularer Marker ist die IDH anzusehen. Das Enzym katalysiert die Reaktion von Isocitrat zu α -Ketoglutarat und reduziert dabei NAD(P)^+ zu $\text{NAD(P)H}+\text{H}^+$ (Xu et al., 2011). Da dieser Vorgang einen Schritt des Citratzyklus darstellt, nimmt die IDH einen wichtigen Stellenwert in dem Stoffwechselprozess aller aeroben Zellen ein. Je nach Vorkommen innerhalb der Zelle, können zwei Formen des Enzyms unterschieden werden. So findet sich die IDH1 vorwiegend im Cytoplasma und den Peroxisomen, wohingegen die IDH2 in den Mitochondrien lokalisiert ist (Guo C et al., 2011).

Veränderungen in den entsprechenden Gensequenzen, wurden erstmals 2008 als ein entscheidender Einflussfaktor auf die Gliomgenese postuliert (Parsons et al., 2008). Unterschieden werden kann die in 90% der Fälle vorliegende Punktmutation des IDH1 Gens Kodon 132 und die zu 10% vorkommende Punktmutation des IDH2 Gens Kodon 172 (Hartmann et al., 2009). Es wird

vermutet, dass die Mutation bereits zu einem sehr frühen Zeitpunkt in der Tumorentstehung eintritt (Yan et al., 2009, Ohgaki and Kleihues, 2013). Durch die genetische Alteration im Bereich der codierenden Gensequenz kommt es zu einer Funktionsänderung der enzymatischen Aktivität. Die mutierte IDH wandelt somit das vorhandene α -Ketoglutarat in 2-Hydroxyglutarat um (Yan et al., 2009, Xu et al., 2011). Dieser sogenannte Onkometabolit besitzt das Potential, die DNA- und Histon-Methylierung zu triggern, was zu einer epigenetischen Veränderung des Genoms führt und somit die Zelle für maligne Transformationen anfällig macht.

Eine vorhandene IDH-Mutation findet sich vorwiegend in niedrigmalignen (Grad-II) Gliomen und in anaplastischen (Grad-III) Gliomen (Parsons et al., 2008, Yan et al., 2009). Dies führt zu einer guten Abgrenzbarkeit dieser Erkrankungen gegenüber anderen ZNS-Tumoren. Neben diesem diagnostischen Stellenwert kann, bei vorliegender IDH Mutation, zudem ein prognostisch positiver Einfluss auf das Gesamtüberleben (OS) verifiziert werden (Yan et al., 2009, Hartmann et al., 2013). Wie in weiteren Studien gezeigt werden konnte, reicht die IDH Mutation alleine nicht aus um die Tumorentstehung zu begründen (Sasaki et al., 2012). So sind neben dem IDH-Status weitere molekulare Marker von klinischer Relevanz. Im Folgende wird auf den O⁶-Methylguanin-DNA Methyltransferase (MGMT)-Methylierungsstatus eingegangen.

1.1.4.2 MGMT-Status

Einen weiteren Durchbruch in der Bedeutung von molekularen Markern brachte die Implementierung des MGMT Promotor Methylierungsstatus. Das MGMT Gen ist auf dem Chromosom 10q26 lokalisiert (Hegi et al., 2005). Es codiert für das DNA-Reparaturprotein die O⁶-Alkylguanin-DNA Alkyltransferase (AGT), dessen Aufgabe darin besteht, vorhandene Alkylgruppen in der Doppelstranghelix von Position O₆ des Guanins zu entfernen. Die AGT trägt somit dazu bei, die genomische Stabilität der Zelle aufrechtzuerhalten. Findet der Prozess in unzureichendem Maße statt, kann dies zu Mutationen wie Transversionen oder Strangbrüchen führen, was wiederum den Tod der Zelle begünstigt (Gerson, 2004, Hegi et al., 2005). Einige Chemotherapeutika, darunter auch Temozolomid (TMZ), beruhen auf der Übertragung von Alkylgruppen, am häufigsten auf die

oben beschriebene Position des Guanins. Das aktive DNA-Reparaturenzym AGT wirkt somit den alkylierenden Chemotherapeutika entgegen (Gerson, 2004).

Die Aktivität des MGMT-Gens und somit die Expression der AGT, wird durch die vorangeschaltete Promotorregion kontrolliert. Infolge einer Methylierung des Promotors kann es zu einer epigenetischen Stilllegung dieses Genabschnittes kommen (Mansouri et al., 2019). Dies findet bei etwa 30% der Gliome statt und resultiert in einer verminderten Synthese des AGT Reparaturproteins (Esteller et al., 2000). Die oben beschriebenen Abläufe sind schematisch in Abbildung 2 dargestellt.

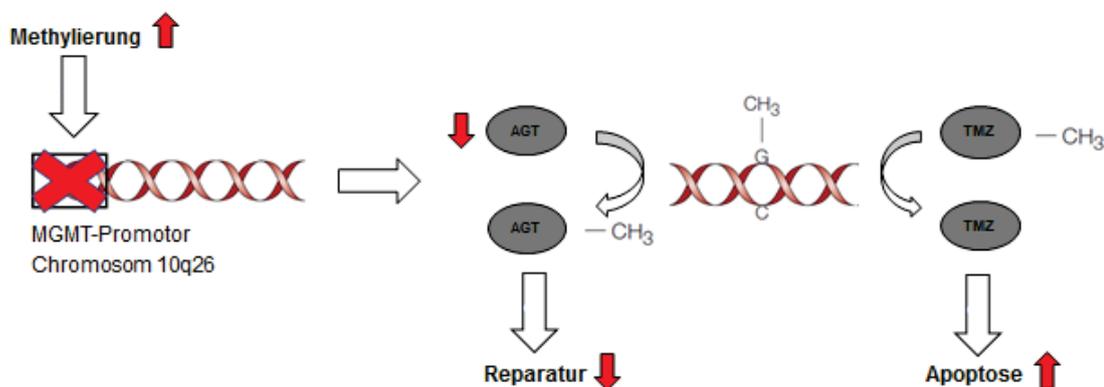


Abbildung 2: Auswirkung der MGMT Promotor Methylierung

modifiziert nach (Gerson, 2004). Dargestellt ist die Auswirkung der MGMT Promotor Methylierung anhand einer schematischen Grafik. Bei vorhandener Methylierung kommt es somit zu einer verminderten Synthese des AGT Reparaturproteins. Die Alkylgruppe des Guanins kann nicht mehr in ausreichendem Maße entfernt werden, wodurch der Reparaturmechanismus der Tumorzelle gestört wird. Die Folge ist die Apoptose der Zelle. Durch das alkylierende Chemotherapeutikum TMZ kann bei vorliegender Promotor Methylierung die Übertragung von Alkylgruppen und somit die Apoptose weiter gesteigert werden.

In einigen Studien konnte gezeigt werden, dass Tumore mit einem positiven MGMT-Status, also einer vorliegenden MGMT Promotor Methylierung, signifikant besser auf das alkylierende Chemotherapeutikum TMZ ansprechen (Esteller et al., 2000, Hegi et al., 2004, Hegi et al., 2005, Stupp et al., 2009, Thon et al., 2011). So entsprach das mediane OS von Patienten mit einer MGMT Promotor Methylierung 21,7 Monate (95%-KI: 17,4-30,4) und das mediane PFS 10,3 Monate (95%-KI: 6,5-14,0). In der Kontrollgruppe der Patienten mit unmethylierter Promotorregion betrug das mediane OS lediglich 12,7 Monate (95%-KI: 11,6-14,4) und das mediane PFS 5,3 Monate (95%-KI: 5,0-7,6) (Hegi et al., 2005).

1.1.5 Diagnostik

1.1.5.1 Primärdiagnostik

Als Methode der Wahl ist in der Hirntumordiagnostik die Magnetresonanztomographie (MRT) mit folgenden Sequenzen anzusehen: T1 nativ und nach Kontrastmittel(KM)-Gabe, T2 und die *Fluid-attenuated inversion recovery* (FLAIR)-Sequenz (Rees, 2003, Fink et al., 2015). Anhand dieser Aufnahmen können der Malignitätsgrad, sowie die anatomischen Gegebenheiten des vorliegenden Hirntumors beurteilt werden. Hochmaligne Gliome führen aufgrund ihrer aggressiven Infiltration in das umliegende Gewebe zu einer Schrankenstörung. Diese präsentiert sich in der T1 Sequenz als KM-Aufnahme. Im Falle des GBMs ist eine irreguläre randständige KM-Aufnahme, mit zentraler Nekrose, umgeben von einem sich nicht anreichernden Ödem erkennbar (Jenkinson et al., 2007). Die T2- und FLAIR-Sequenzen dienen vor allem zur Detektion des peritumoralen Ödems, welches ebenfalls mit Tumorzellen durchsetzt ist. Somit kann in etwa das Ausmaß der gesamten Tumorausbreitung abgeschätzt werden (Blystad et al., 2017). Wie sich das GBM in den unterschiedlichen Sequenzaufnahmen zeigt, lässt sich der Abbildung 3 entnehmen.

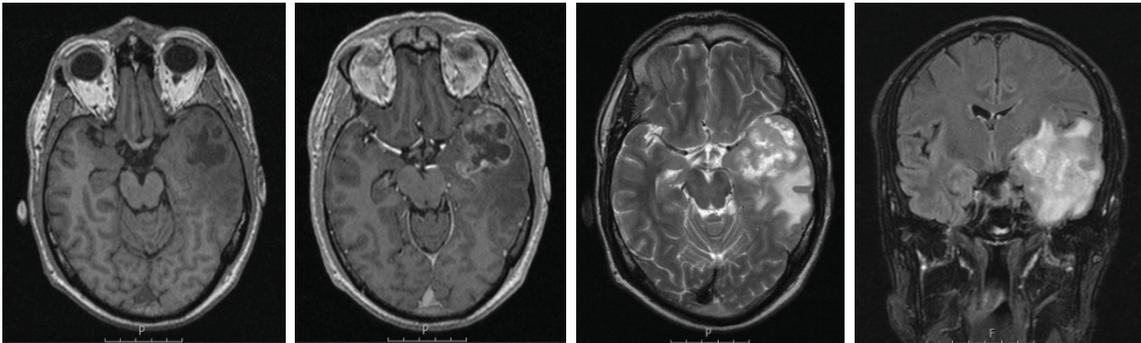


Abbildung 3: MRT-Bildgebung eines im Temporallappen liegenden Glioblastoms

Die Aufnahmen stammen von einem unserer Probanden und wurden dem PACS des Universitätsklinikum Düsseldorf (UKD) entnommen. Von links nach rechts T1 nativ, T1 mit KM, T2 und die FLAIR-Sequenz.

Axiale Schnitte: T1 +/- KM und T2; Koronarer Schnitt: FLAIR

T1 mit KM: zentrale hypointense Nekrose mit hyperintensem Randwall

T2/FLAIR: hyperintenses peritumorales Ödem

Da die konventionelle MRT-Bildgebung bei der Darstellung des diffusen ödematösen tumorassoziierten Gewebes an ihre Grenzen stößt, kann durch

spezielle Sequenzen, wie die *diffusion-* und *perfusion-weighted imaging* (DWI und PWI), Abhilfe geschaffen werden (Fink et al., 2015).

Prinzipiell kann das GBM in jedem Hirnlappen auftreten. Besonders häufig ist es jedoch supratentoriell, in dem Frontal- oder dem Temporallappen lokalisiert. Als „Schmetterlingsgliome“ werden solche Tumore bezeichnet, die sich über die vordere oder die hintere Kommissur auf die kontralaterale Seite ausbreiten. Seltener Manifestationsorte sind das Kleinhirn, der Hirnstamm oder das Rückenmark. In etwa 0,5 bis 35% der Fälle liegt bereits bei Diagnosestellung ein „multizentrisches“ Wachstum vor. Von diesem darf erst gesprochen werden, wenn sich zwei oder mehrere Herde in distinkter Lokalisation, d.h. mindestens in zwei unterschiedlichen Hirnlappen, zueinander befinden. Davon abzugrenzen ist ein „multifokales“ Wachstum. Die sich zunächst in der Bildgebung voneinander abgrenzbar präsentierenden Herde, sind bei operativer Exploration durch nicht KM aufnehmende Tumorstrukturen verbunden (Thomas et al., 2013, Brian M. Alexander and Cloughesy, 2017, Krex and Schackert, 2018).

Obwohl das GBM stark infiltrativ und mit einem Hang zur Tumorzellmigration wächst, bleibt die Ausbreitung auf das ZNS beschränkt. Die Suche nach Fernmetastasen kann somit unterbleiben, womit sich das *Staging* auf das Gehirn in Form von MRT Aufnahmen reduziert (Stupp et al., 2014).

Die Computertomographie (CT) besitzt in der Gliomdiagnostik einen eher untergeordneten Stellenwert, dient jedoch in der Notfalldiagnostik vor allem dem Ausschluss einer Hirnblutung, sowie knöchernen Frakturen. Zudem können Verkalkungen nachgewiesen werden, was unter anderem hinweisend auf ein Oligodendrogliom sein kann (Fink et al., 2015).

Gibt die initiale Bildgebung Hinweis auf ein malignes Geschehen, so sollte stets eine histologische Diagnosesicherung erfolgen. Dies sollte möglichst durch eine offene Tumorresektion geschehen (Stupp et al., 2014, Weller et al., 2017). Liegen in der entnommenen Gewebeprobe mehrere Malignitätsstufen vor, so richtet sich die Diagnose nach dem höchsten Malignitätsgrad. Bei der stereotaktischen Biopsie ist das Grading nur als vorläufig anzusehen, da höhergradige Tumoranteile außerhalb der biopsierten Areale präsent sein können (Collins, 2004).

1.1.5.2 Postoperative und Verlaufsdagnostik

Ziel der Tumorchirurgie ist es, die schrankengestörten Areale vollständig zu entfernen (Stummer et al., 2000, Lacroix et al., 2001, Stummer et al., 2006). Um das Resektionsausmaß zu validieren, sollte innerhalb von 72, besser 48 Stunden, eine postoperative MRT Aufnahme angefertigt werden. Innerhalb dieses Zeitraumes kann am besten zwischen verbliebenen Tumoranteilen und operativ bedingtem *KM-Enhancement* unterschieden werden (Caincross et al., 1985, Wen et al., 2010, Stupp et al., 2014).

Gemessen an dem Zeitpunkt der ersten postoperativen Bildgebung, sollte bei WHO Grad IV Tumoren in einem Abstand von drei Monaten ein Verlaufs-MRT durchgeführt werden. Dabei geht es darum die Veränderung des Gewebes über die Zeit aufzuzeigen und einen Tumorprogress frühzeitig zu detektieren. Tritt eine klinische Verschlechterung vor dem nächsten Kontrolltermin auf, so kann die entsprechende Bildgebung vorgezogen werden (Stupp et al., 2014). Für den Fall, dass die radiologischen Veränderungen unklar hinsichtlich der Frage sind, ob bei dem Patienten ein stabiler oder fortschreitender Krankheitsverlauf vorliegt, ist es zulässig die Behandlung fortzusetzen und den Patienten engmaschig, zum Beispiel im Abstand von vier Wochen, erneut zu kontrollieren (Wen et al., 2010).

Die Beurteilung erfolgt dabei anhand einheitlich vorgegebener Kriterien (Wen et al., 2010). Einen Überblick über diese „*Response Assessment in Neuro-Oncology*“ (RANO)-Kriterien liefert Tabelle 1.

Tabelle 1: Verlaufsbeurteilung hochmaligner Gliome anhand der RANO-Kriterien

	Komplette Remission (CR)	Partielle Remission (PR)	stabiler Krankheitsverlauf (SD)	Progression (PD)
MRT T1 + KM	nicht nachweisbar	≥ 50 % ↓	< 50 % ↓ bis < 25 % ↑	≥ 25 %* ↑
MRT T2/FLAIR	stabil oder ↓	stabil oder ↓	stabil oder ↓	↑*
Neue Läsionen	nicht nachweisbar	nicht nachweisbar	nicht nachweisbar	nachweisbar*
Kortikosteroide	keine	stabil oder ↓	stabil oder ↓	nicht anwendbar
Klinischer Status	stabil oder ↑	stabil oder ↑	stabil oder ↑	↓*
Erforderliche Kriterien für den jeweiligen Verlauf	alle Kriterien	alle Kriterien	alle Kriterien	mindestens eines dieser *-Kriterien

modifiziert nach (Wen et al., 2010). Die Pfeilsymbole beziehen sich auf die Variable der ihnen zugehörigen Zeile. Dabei wird eine Zunahme durch ↑ symbolisiert, während ↓ auf eine Abnahme hinweist.

1.1.6 Therapie

Da das GBM stark infiltrativ wächst, wird mittels einer Kombination aus Operation, Radio- und Chemotherapie versucht, die bestmögliche Eradikation der Tumorzellen zu erlangen. Goldstandard ist somit neben der kompletten Entfernung der schrankengestörten Areale, die konkomitante Radiochemotherapie mit TMZ, gefolgt von sechs Zyklen einer adjuvanten Monotherapie mit TMZ (Stupp et al., 2005). Diese wird in den folgenden Kapiteln 1.1.6.1 und 1.1.6.2 näher erläutert.

Gemäß der aktuellen Studienlage wird versucht, dieses sogenannte Stupp-Protokoll durch Hinzunahme weiterer Therapieoptionen zu modifizieren und so einen Gewinn an Lebenszeit zu erzielen (Wen et al., 2020). Abhängig von den vorliegenden Gegebenheiten, wie dem klinischen Zustand des Patienten oder dem Methylierungsstatus des Tumors, kann so ein alternatives Therapieregime diskutiert werden. Abbildung 4 gibt einen Überblick der bestehenden Handlungskonzepte.

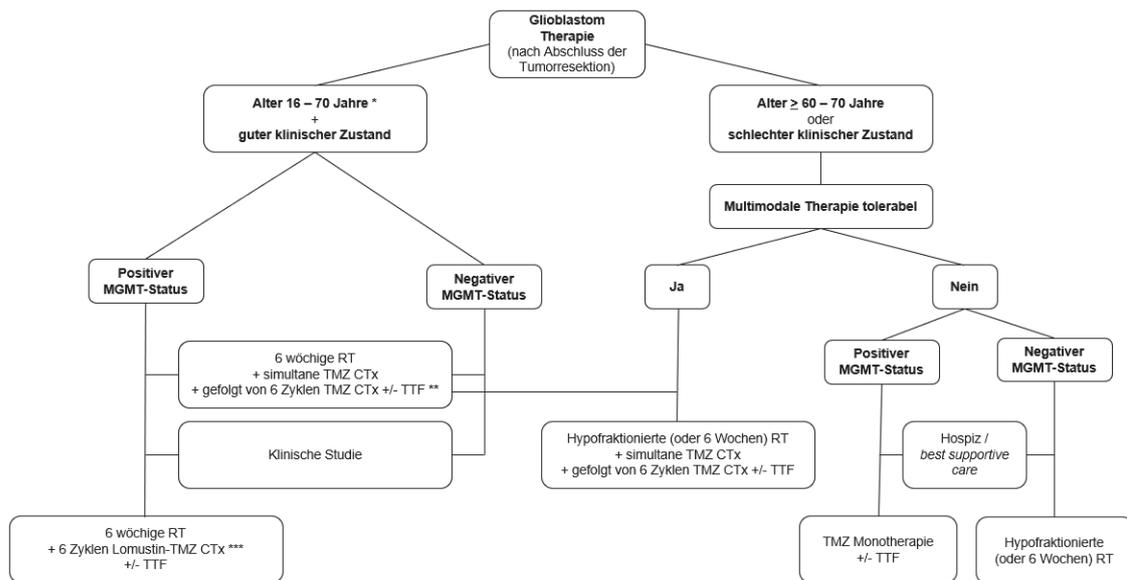


Abbildung 4: Therapiekonzept bei neudiagnostizierten Glioblastompatienten

modifiziert nach (Wen et al., 2020). Tumor Treating Fields (TTF), Radiotherapie (RT), Chemotherapie (CTx), Temozolomid (TMZ). * Die angegebenen Altersgrenzen sind individuell zu betrachten und können bei gutem klinischem Zustand auch nach oben abweichen. ** Im Fall einer Tumormethylierung wird ein besseres Ansprechen auf die adjuvante Therapie mit TMZ postuliert. Aufgrund dessen sollte im Fall eines negativen MGMT-Tumorstatus die Indikation einer TMZ Gabe kritisch hinterfragt werden. *** Der Therapieeffekt einer kombinierten Therapie mit Lomustin und TMZ sollte mittels weiterer Studien überprüft werden.

In einer Studie von Stupp et al. konnte gezeigt werden, dass durch die zusätzliche Behandlung mit *Tumor Treating Fields* (TTF, Tumortheraiefeldern), unabhängig von dem Tumormethylierungsstatus, ein verlängertes Überleben erzielt werden kann. Im Vergleich zu der Kontrollgruppe (adjuvante Chemotherapie ausschließlich mit TMZ), zeigte die Studienpopulation (adjuvante Chemotherapie mit TMZ + TTF) einen Anstieg des medianen Gesamtüberlebens (mOS) um 4,9 Monate und einen Anstieg des medianen progressionsfreien Überlebens (mPFS) um 2,7 Monate (mOS 20,9 M vs. 16,0 M, $p < 0,001$; mPFS: 6,7 M vs. 4,0 M, $p < 0,001$) (Stupp et al., 2017).

Aufgrund der geringen Toxizität von TMZ wurde zudem der Benefit durch die Hinzunahme weiterer Chemotherapeutika untersucht. Herrlinger et al. zeigten, dass durch die Addition von Lomustin (CCNU) zu dem bestehenden Stupp-Schema ein signifikanter Anstieg des OS, von Patienten mit einem MGMT positiven Tumorstatus, auszumachen war (48,1 M vs. 31,4 M, $p = 0,0432$) (Herrlinger et al., 2019). Vor Etablierung eines neuen Goldstandards ist der oben beschriebene Sachverhalt mittels weiterer Studien zu verifizieren. Bei Patienten

mit einem höheren Lebensalter sowie einem reduzierten Allgemeinzustand, kann zur Reduktion toxischer Nebenwirkung ein milderes Therapieregime angewendet werden (Malmström et al., 2012, Perry et al., 2017). So kann je nach Tumormethylierungsstatus eine TMZ Monotherapie, eine Monostrahlentherapie (60 Gray (Gy) mit 2 Gy Einzeldosen über 6 Wochen) oder eine hypofraktionierte Strahlentherapie mit 34 Gy mit 3,4 Einzeldosen über 2 Wochen verabreicht werden (Malmström et al., 2012, Perry et al., 2017).

1.1.6.1 Resektion

Als ein signifikanter Einfluss auf das Überleben, wird die komplette Resektion der KM-aufnehmenden Tumorareale angesehen (Lacroix et al., 2001, Stummer et al., 2006, Sanai and Berger, 2008, Stummer et al., 2008, Brown et al., 2016).

Abhängig von den vorliegenden Gegebenheiten, ist eine aggressive Tumorentfernung jedoch nicht immer möglich und mit erhöhten Risiken, wie bleibenden neurologischen Schäden, verbunden. Das Ausmaß der Resektion wird zum einen durch tumoreigene Charakteristika, wie die Lokalisation und die Ausdehnung, zum anderen durch patientenbezogene Faktoren, wie das Alter und den klinischen Zustand determiniert (Stummer et al., 2008).

Durch eine Verbesserung der intraoperativen Techniken wird versucht, eine maximale Tumorsektion mit minimalen postoperativen Risiken zu gewährleisten (Stummer et al., 2006, Talacchi et al., 2010). Das vorrangige Ziel ist dabei die Schonung eloquent gelegener Areale. Als solche werden Areale bezeichnet, deren Schädigung zu permanenten neurologischen Ausfällen führt. Intraoperativ ist es möglich, durch unterschiedliche Stimulationstechniken, kortikale und subcortikal gelegene eloquente Strukturen zu identifizieren (Stummer et al., 2000, Stummer et al., 2006).

Zur Überprüfung eloquenter Hirnareale (z.B. motorisches Zentrum, sprachrelevante Areale) eignet sich sowohl das intraoperative neurophysiologische Monitoring (IOM) am analgosedierten, intubierten Patienten, als auch die Operation am wachen Patienten. Mithilfe des IOMs können zum einen elektrophysiologische Signale wichtiger Hirnfunktionen abgeleitet werden (Kim et al., 2013), zum anderen besteht bei der Wachoperation

die Möglichkeit anhand spezieller Aufgabenstellungen, gezielt die Funktion durch Stimulation des eloquenten Gewebes temporär zu unterbrechen (Dziedzic and Bernstein, 2014).

Um eine maximale Tumoresektion zu erreichen, kommen ebenfalls weitere intraoperative Techniken wie die Neuronavigation und die Verwendung von 5-Aminolävulinsäure (5-ALA) zum Einsatz. Bei der Neuronavigation werden präoperativ angefertigte Aufnahmen, durch ein Navigationssystem, mit dem intraoperativen Operationsplan korreliert. Dadurch kann der günstigste Zugangsweg berechnet und dem Operateur intraoperativ die Position seiner Instrumente widergespiegelt werden (Orringer et al., 2012). Als limitierender Faktor ist die *Brainshift* Symptomatik anzusehen. Infolge resektions- oder Liquor bedingtem Volumenverlust, kommt es zu einer Verschiebung der Tumorgrenzen und damit zu einer geringeren Reliabilität der präoperativ angefertigten MRT-Aufnahmen. Die Etablierung von Echtzeit-Bildgebung, wie dem intraoperativen Ultraschall und der intraoperativen MRT-Bildgebung sowie die visuelle Darstellung des malignen Gewebes mittels fluoreszierender Substanzen, soll dem Phänomen der *Brainshift* Symptomatik entgegenwirken (Senft et al., 2011, Krex and Schackert, 2018)

5-ALA ist eine Vorstufe des natürlich vorkommenden Hämoglobins und wird von Krebszellen in das fluoreszierende Protoporphyrin IX umgewandelt (Stummer et al., 1998, Stummer et al., 2000). Intraoperativ kann das fluoreszierende Tumorgewebe mittels eines speziellen Mikroskops unter Einfluss des blau-violettem Schwarzlichtes sichtbar gemacht werden. Als großer Benefit erweist sich der schnelle Wechsel zwischen dieser Lichtsequenz und dem konventionellen Weißlicht, welcher ohne Unterbrechung der operativen Tätigkeit erfolgen kann (Stummer et al., 1998, Díez Valle et al., 2011). Um ein ausreichendes fluoreszierendes Signal zu erzeugen, sollte dem Patienten drei Stunden präoperativ 20 mg pro Kilogramm Körpergewicht 5-ALA oral verabreicht werden (Stummer et al., 2000). Wie Stummer et al. 2006 in seiner pivotalen Arbeit verifizieren konnte, führt der Einsatz dieser Technik zu einer signifikanten Zunahme des Operationserfolges. Eine komplette Resektion wurde bei 65% der Patienten unter Einsatz von 5-ALA, im Gegensatz zu 36% in der Kontrollgruppe erreicht (Stummer et al., 2006).

Besteht, trotz Hinzunahme der oben beschriebenen Operationstechniken in der frühen postoperativen (< 72 h) Bildgebung, der Verdacht auf ein verbliebenes Resttumorgewebe, so kann dieses bei einer nicht eloquenten Lage durch eine erneute, auch *second look* genannte, Operation entfernt werden.

1.1.6.2 Adjuvante Radiochemotherapie

An die Resektion schließt sich die konkomitante Radiochemotherapie an. Diese erfolgt bei WHO Grad IV Tumoren gemäß der *European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) - National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (NCIC CTG) EORTC 26981/22981 NCIC CE3* Studie (Stupp et al., 2005). Dieses sogenannte Stupp-Protokoll besteht aus einer fraktionierten Bestrahlung mit einer Einzeldosis von 1,8-2 Gy pro Tag, an fünf Tagen der Woche, über insgesamt sechs Wochen. Die entsprechende Zieldosis zum Ende der Radiatio beträgt 60 Gy. Über den gleichen Zeitraum begleitend erfolgt die tägliche Gabe von 75 mg TMZ pro m² Körperoberfläche (KO). Nach einer vier- bis sechswöchigen Therapiepause wird die alleinige Therapie mit TMZ fortgesetzt. Die Applikation erfolgt intermittierend an fünf aufeinanderfolgenden Tagen, in einer initialen Dosis von 150 mg/m² KO pro Tag (ab dem 2. Zyklus 200 mg/m² KO). Bei insgesamt sechs Zyklen sollte der Abstand zum jeweils nächsten Zyklus 28 Tage betragen (Stupp et al., 2005). Eine schematische Darstellung des oben beschriebenen Studienprotokolls ist in Abbildung 5 dargestellt.

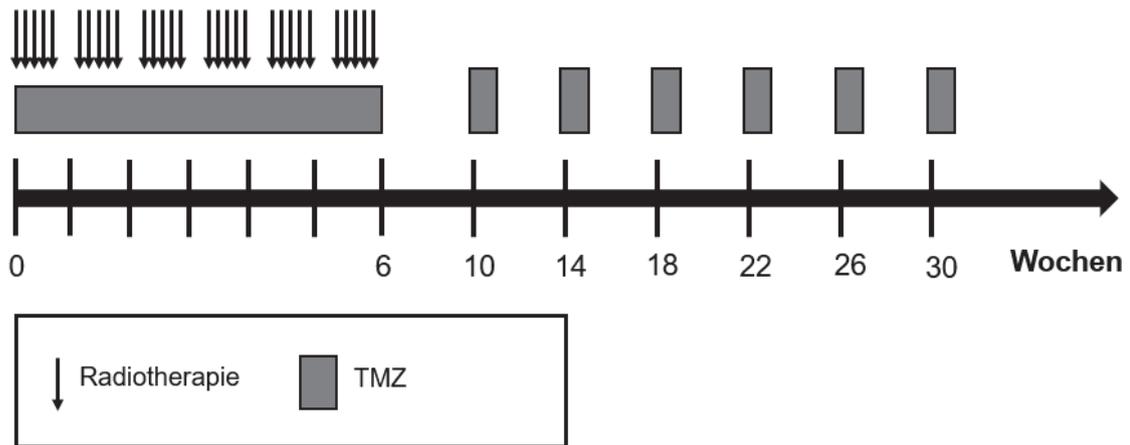


Abbildung 5: EORTC 26981/22981 NCIC CE3 Therapieregime

modifiziert nach (Stupp et al., 2005, Omuro et al., 2014). Sechswöchige konkomitante Radiochemotherapie: 1,8-2 Gy/Tag an fünf Tagen der Woche, begleitet von einer täglichen Gabe von 75 mg Temozolomid (TMZ) pro m^2 KO. Vier- bis sechswöchige Therapiepause. Anschließend intermittierende Gabe von TMZ in der Dosis 150-200 mg/m^2 KO pro Tag, an fünf Tagen der Woche in einem 28 Tage Zyklus.

1.1.7 Prognostische Faktoren

Einen Einfluss auf das Outcome haben sowohl behandlungsunabhängige als auch behandlungsabhängige Faktoren. Als prognostisch günstig haben sich ein jüngeres Alter bei Diagnosestellung, ein guter klinischer Zustand mit einem KPS-Index größer 80%, ein positiver MGMT-Status sowie die vollständige Resektion des Tumors erwiesen (Kreth et al., 2013, Stupp et al., 2014). Demnach sind oben genannte Eigenschaften auch bei Langzeitüberlebenden auszumachen (Krex et al., 2007).

1.2 Diagnose eines Tumorrezidivs

Trotz verbesserter Therapieoptionen ist die GBM Rezidivrate als hoch anzusehen. Mit einem durchschnittlichen PFS von 6,9 Monaten erkrankt im Anschluss an die leitliniengerechte Primärtherapie nahezu jeder GBM Patient an einem Tumorprogress (Stupp et al., 2017). In der Mehrzahl aller Fälle tritt das Rezidiv lokal, das heißt innerhalb von zwei Zentimeter zur primären Tumorlokalisierung, auf (Wallner et al., 1989, Brandes et al., 2009). Dies sei infolge des infiltrativen Wachstums, auf die meist trotz maximaler Resektion verbleibenden Tumorzellen zurückzuführen. Von einem distanten Rezidiv spricht

man hingegen, wenn eine neue Läsion außerhalb der angrenzenden zwei Zentimeter auftritt (Wick et al., 2008).

Um zu entscheiden ob ein Tumorrezidiv vorliegt, ist das Tumorwachstum im Abstand von regelmäßigen Kontrollen anhand der RANO-Kriterien zu bewerten. Ein Tumorprogress liegt demnach vor, wenn eines der folgenden Kriterien zutrifft (Wen et al., 2010):

- 1) $\geq 25\%$ Zunahme der Summe aller KM-anreichernden Läsionen (T1 + KM) bei stabilem oder steigendem Kortikosteroidbedarf.
- 2) Ein signifikanter Anstieg der nicht KM-anreichernden Läsionen in den T2/FLAIR-Sequenzen unter stabilem oder steigendem Kortikosteroidbedarf.
- 3) Das Auftreten neuer Läsionen außerhalb des bestrahlten Areales und unabhängig vom Kortikosteroidbedarf.
- 4) Vorher nicht messbare Läsionen (nur eindimensional messbar, einem maximalen Durchmesser von ≤ 10 mm oder unklar definierbaren Tumorrändern) werden durch eine signifikante Volumenzunahme messbar (minimaler bidirektionaler Durchmesser von ≥ 10 mm ist auf mindestens zwei axialen Aufnahmen bestimmbar, die vorzugsweise 5 mm voneinander entfernt sind).
- 5) Eine klinische Verschlechterung, die auf keine andere Ursache außerhalb des Tumors oder einer Reduzierung der Kortikosteroiddosis zurückzuführen ist.

Auch das Ausscheiden durch den tumorassoziierten Tod, sollte als Progression gewertet werden (Wen et al., 2010).

Der Allgemeinzustand des Patienten wird durch den behandelnden Arzt beurteilt. Von einer neurologischen Verschlechterung sollte gesprochen werden, wenn für mindestens sieben Tage ein Rückgang des KPS von 100% oder 90% auf 70% oder weniger, eine KPS Abnahme um mindestens 20% von 80% oder weniger, oder ein Rückgang des KPS von einem Ausgangswert auf 50% oder weniger zu beobachten ist (Wen et al., 2010).

Bei der Analyse des Tumorwachstums sollte die Zeitspanne, die nach Abschluss der adjuvanten Radiochemotherapie vergangen ist, beachtet werden. Einen besonderen Stellenwert wird dabei den ersten 12 Wochen zugerechnet. Grund dafür ist die Pseudoprogession (PSP) (Wen et al., 2010).

Diese ist definiert als eine Frühform einer reversiblen radiogenen Gewebereaktion, die sich in dem bestrahlten Areal als eine an Größe zunehmende KM-anreichernde Läsion darstellt, ohne dass ein tatsächliches Tumorwachstum zugrunde liegt. Ursächlich dafür ist eine therapiebedingte erhöhte Permeabilität der tumorösen Blutgefäße sowie eine Störung der Blut-Hirn-Schranke (Wen et al., 2010). Eine Verschlechterung der neurologischen Symptomatik kann zusätzlich auftreten, ist aber nicht zwingend erforderlich (Brandes et al., 2008). Vornehmlich tritt eine PSP in den ersten 12 Wochen nach adjuvanter Radiochemotherapie auf, was jedoch ein Auftreten im weiteren Verlauf nicht ausschließt (Brandes et al., 2008, Kebir et al., 2015). Die Inzidenz einer PSP variiert je nach Studie von 9 bis zu 30%. Verhältnismäßig häufiger sind Patienten mit positivem MGMT-Tumorstatus betroffen (De Wit et al., 2004, Brandes et al., 2008, Wen et al., 2010).

Für den weiteren Verlauf ist die Abgrenzung einer PSP von einem Rezidiv wichtig. Während sich die PSP nach einiger Zeit ohne weitere Therapieänderung wieder zurück bildet, muss im Falle eines Rezidivs über eine alternative Behandlungsstrategie nachgedacht werden (Kebir et al., 2015).

Da die konventionelle MRT-Bildgebung bei der Diagnosestellung einer PSP an ihre Grenzen stößt, wird für die Beurteilung dieser zunehmend die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) hinzugezogen (la Fougère et al., 2011, Kebir et al., 2015). Als Tracer, um die Stoffwechselaktivität des Tumors darzustellen, wird bevorzugt die Fluor-18 markierte Aminosäure Fluor-Ethyl-Tyrosin (^{18}F -FET) eingesetzt.

Hierbei wird von einer PSP gesprochen, wenn sich trotz vermehrter KM-Aufnahme in den MRT Sequenzen eine gleichbleibende oder reduzierte Stoffwechselaktivität des entsprechenden Areals in den PET-Aufnahmen darstellt. Die Entwicklung einer PSP ist in Abbildung 6 dargestellt.

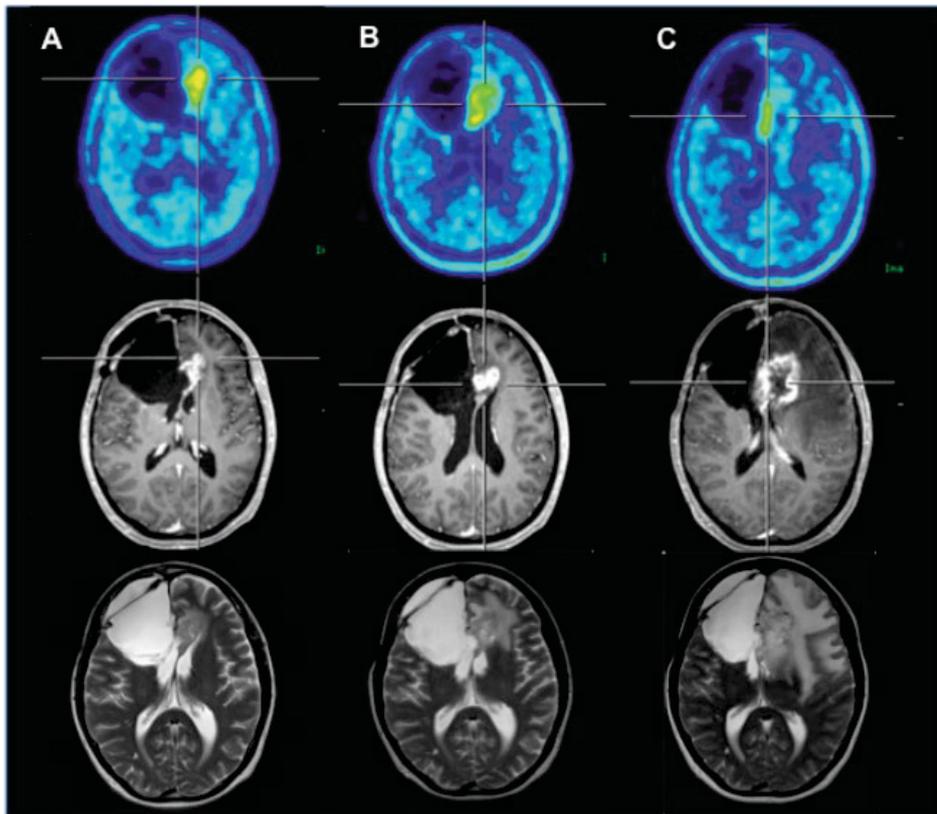


Abbildung 6: Darstellung der Entwicklung einer Pseudoprogression anhand von MRT- und ^{18}F -FET-PET Aufnahmen

(A) 6 Wochen (B) 10 Wochen und (C) 14 Wochen nach Beendigung der konkomitanten Radiochemotherapie. In der T1-Sequenz (mittlere Reihe) ist eine Zunahme der KM-anreichernden Tumoranteile und in der T2-Sequenz (untere Reihe) eine Zunahme des perifokalen Ödems zu sehen. Ohne Hinzunahme der ^{18}F -FET PET-Aufnahmen (obere Reihe) wäre, entsprechend den RANO-Kriterien, von einem Tumorprogress auszugehen. Angesichts der jedoch rückläufigen Stoffwechselaktivität in den ^{18}F -FET PET-Aufnahmen, kann die KM-Anreicherung als Pseudoprogression gewertet werden (Rapp, 2014).

Mithilfe der ^{18}F -FET-PET Untersuchung besteht daher die Möglichkeit, den Malignitätsgrad des Gewebes besser einzuschätzen und somit zur Diagnosestellung einer PSP beizutragen (la Fougère et al., 2011). Schlussendliche Gewissheit kann jedoch auch hier nur die histologische Sicherung liefern.

Die Therapie eines GBM Rezidivs erfolgt nicht standardisiert. Sie ist abhängig von der Tumorlokalisierung und insbesondere dem klinischen Zustand des Patienten. Sofern möglich, sollte vorrangig eine aggressive Re-Resektion stattfinden (Ringel et al., 2015). Alternativ kann eine lokale Re-Radiatio (mit bis zu 40 Gy) oder eine Chemotherapie mit alkylierenden Agentien wie TMZ, Carmustin oder Lomustin erfolgen. Auch der antiangiogenetische Antikörper

Bevacizumab findet Anwendung in der Behandlung eines Tumorprogresses (Omuro, 2013, Stupp et al., 2014).

1.3 Resttumor

Definitionsgemäß spricht man von einem verbliebenen Tumorrest (*residual tumor volume*, RTV), wenn ein Volumen größer als $0,175 \text{ cm}^3$ vorliegt. Dieser Cutoff soll dazu beitragen Interpretationsprobleme zu beheben, die bei der Differenzierung zwischen Tumoranteilen und unspezifischen KM-Anreicherungen, wie zum Beispiel bei kleinen Gefäßen, auftreten können (Stummer et al., 2006, Stummer et al., 2008). Bei eloquenter Lage des Tumors ist eine R0 Resektion nicht möglich, ohne permanente neurologische Defizite zu riskieren, so dass bewusst Tumor belassen wird. Die weitere adjuvante *first-line* Therapie ist unabhängig von residualen Tumoranteilen (Thon et al., 2011). Ein verbliebener postoperativer Tumorrest führt laut aktueller Literatur zu einer Reduktion des Gesamtüberlebens. Dabei besteht eine inverse Korrelation zwischen der Größe des RTVs und dem Verbleib an Lebenszeit ($0-1,5 \text{ cm}^3$: PFS: 13,5 M, OS: 16,9 M vs. $> 1,5 \text{ cm}^3$: PFS: 8,5 M, OS: 13,9 M) (Wood et al., 1988, Stummer et al., 2000, Stummer et al., 2012, Chaichana et al., 2014). Auch im Falle residualer Tumoranteile tritt vornehmlich ein erneutes Wachstum innerhalb der angrenzenden zwei Zentimeter auf (Wood et al., 1988, Rapp et al., 2017).

1.4 Fragestellung

Trotz verbesserter Therapieoptionen bleibt die Prognose einer Glioblastomerkrankung infaust und das Auftreten eines Tumorrezidivs ist nicht zu verhindern (Stupp et al., 2005, Omuro, 2013). Das vorrangige therapeutische Ziel ist daher die Verlängerung der Lebenszeit unter Berücksichtigung der Lebensqualität. Als Goldstandard wird dabei die komplette Resektion der KM-aufnehmenden Tumorareale, und falls möglich auch über diese hinaus, angesehen (Lacroix et al., 2001, Stummer et al., 2006, Sanai and Berger, 2008, Stummer et al., 2008, Brown et al., 2016). Im Falle einer eloquenten Tumorlage wird aufgrund des erhöhten Risikos bleibender neurologischer Schäden von einer vollständigen Entfernung KM-anreicherender Strukturen abgesehen (Eyüpoglu et al., 2016, Li et al., 2016). Der verbliebene Resttumor geht wiederum

mit einem verringerten Gesamtüberleben einher (Wood et al., 1988, Stummer et al., 2000, Stummer et al., 2012, Chaichana et al., 2014).

Wie in den letzten Jahren nachgewiesen wurde, sind molekulare Marker prognostisch wichtig und werden zunehmend in Therapieentscheidungen mit einbezogen. Als wichtigster prognostischer Marker wird bisher weiterhin der MGMT-Methylierungsstatus angesehen (Louis et al., 2016, Reifenberger et al., 2017). Im Falle eines MGMT positiven Tumors wird ein besseres Therapieansprechen und damit verbunden ein längeres Überleben postuliert (Hegi et al., 2004, Thon et al., 2011, Huse and Aldape, 2014).

Allerdings konnte bislang nicht geklärt werden, ob ein vorteilhafter molekularer Tumorstatus den Nachteil einer inkompletten Resektion, aufgrund des besseren Therapieansprechens, im Verlauf ausgleichen kann.

Die zentrale Fragestellung dieser Arbeit war daher:

Ist es möglich das residuale Tumorgewebe im Falle eines positiven MGMT-Status durch die adjuvante Therapie zu kontrollieren?

Oder muss eine aggressive, komplette Resektion der KM-aufnehmenden Tumoreareale weiterhin als primäres Ziel angesehen werden, um eine Verlängerung an Lebenszeit zu ermöglichen, gleichwohl eines gegebenenfalls erhöhten Risikos permanenter neurologischer Defizite?

Um nachzuweisen, ob das residuale Tumorgewebe bei Vorliegen einer MGMT Promotor Methylierung durch die adjuvante Therapie kontrollierbar ist, erfolgte die Analyse:

- 1) der lokalen Progressrate im Vergleich zu Patienten mit einer fehlenden Tumormethylierung.
- 2) des medianen PFS und OS verglichen mit den Überlebensdaten der Patienten mit einem MGMT negativen Resttumor.
- 3) des klinischen Zustandes zu unterschiedlichen Zeitpunkten.
- 4) der erhobenen Überlebensdaten verglichen mit dem Outcome komplett resezierter Patienten.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign und Studienablauf

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine unizentrische retrospektive Studie zur Ermittlung der Einflussnahme des molekularen MGMT-Status auf das Überleben von Glioblastompatienten mit postoperativem, residualem Tumor.

Die Studie wurde im Einklang mit der aktuellen Version der ethischen Grundsätze durchgeführt und ist von der lokalen Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf (Antrag Nr. 5632) bewilligt worden. Es lag eine schriftlich bestätigte Einverständniserklärung vor, dass sowohl Tumormaterial als auch persönliche Daten gesammelt und ausgewertet werden durften (Antrag Nr. 3005).

Zur Ermittlung der Daten wurden die elektronischen Patientenunterlagen, welche im Zeitraum von Januar 2010 bis Dezember 2018 in dem Krankenhausinformationssystem Medico hinterlegt wurden, zusammengetragen und anschließend ausgewertet.

2.2 Einschlusskriterien und Studiendaten

In der vorliegenden retrospektiven Studie wurden Patienten mit den folgenden Kriterien eingeschlossen und analysiert:

- 1) Erstdiagnose eines IDH Wildtyp Glioblastoms im Zeitraum von Januar 2010 bis Dezember 2018
- 2) Resektion in der Klinik für Neurochirurgie des Universitätsklinikums Düsseldorf
- 3) Prä- und früh postoperative (< 72 Stunden) MRT Bildgebung (T1 +/- KM)
- 4) Nachweisbares Resttumorgewebe in der früh postoperativen (< 72 Stunden) MRT Bildgebung (T1 + KM)
- 5) Molekularbiologische Analyse des MGMT-Status und entsprechende Einteilung in MGMT positive und MGMT negative Tumore
- 6) Adjuvante Therapie bestehend aus einer konkomitanten Radiochemotherapie mit anschließender Gabe von TMZ gemäß der EORTC 26981/22981 NCIC CE3 Studie

Die Daten des Studienkollektivs wurden in Hinblick auf das Verhalten des Resttumorgewebes im zeitlichen Verlauf betrachtet und anhand einer SPSS Tabelle aufgelistet. Die dabei erhobenen Variablen sind in Tabelle 2 dargestellt. Hervorgehoben sind sowohl die als primäre (unterstrichen), als auch die als sekundäre (gestrichelt) Outcome-Parameter klassifizierten Variablen. Prädiktoren, die einen möglichen Einflussfaktor auf die Arbeitshypothese darstellen sind kursiv dargestellt.

Tabelle 2: Erhobene Variablen mit ihren jeweiligen Ausprägungen

	Variable	Ausprägung
Patienten	Zum Zeitpunkt der Analyse	lebend verstorben
	Geschlecht	männlich weiblich
	<i>Alter</i>	Alter bei Erstdiagnose in Jahren
	<i>KPS</i>	KPS präoperativ KPS postoperativ
GBM	Lokalisation	Hemisphäre Lobi cerebri eloquente Lage
	<i>Volumen</i>	bei Erstdiagnose in cm ³ Restvolumen in cm ³ Restvolumen in ≤ und > 1,5 cm ³ Volumenverlauf in dreimonatigen Abständen
	Molekularer Status	MGMT IDH
	Operation	IOM Wach second look
Lokales Rezidiv	Zum Zeitpunkt der Analyse	aufgetreten nicht aufgetreten
	Gesichert durch	RANO-Kriterien ¹⁸ F-FET-PET** Re-Operation**
	<u>KPS</u>	KPS bei Eintritt des Rezidivs
	<u>Volumen</u>	Volumen des lokalen Tumorrezidivs

	Variable	Ausprägung
Überlebensdaten	<u>OS</u>	Zeit von der Erstdiagnose bis zum Eintritt des Todes bzw. der letzten Verlaufskontrolle in Monaten
	<u>PFS</u>	Zeit von der Erstdiagnose bis zum Eintritt des lokalen Tumorrezidivs in Monaten

*Die als primäre (unterstrichen) und sekundäre (gestrichelt) Outcome-Parameter klassifizierten Variablen, sind entsprechend gekennzeichnet. Hervorgehoben sind außerdem Prädiktoren, die einen möglichen Einflussfaktor (kursiv) auf die Arbeitshypothese darstellen. Eine Diagnosesicherung durch die mit einem ** markierten Variablen erfolgte ergänzend zu den RANO-Kriterien.*

Eloquent gelegene Tumor wurden in der vorliegenden Arbeit als solche gewertet, wenn die Operation mit Hilfe des IOMs und/oder im Wachzustand erfolgte.

2.3 Molekulare Analyse

Seit 2005 wird die MGMT Promotor Analyse im Rahmen der Gliomdiagnostik routinemäßig am Universitätsklinikum Düsseldorf, durch das Institut für Neuropathologie, durchgeführt. Die hierfür notwendige DNA wird dabei aus dem in Paraffin-eingebettetem Tumorgewebe extrahiert und mittels methylierungsspezifischer PCR-Analyse (MSP) untersucht (Felsberg et al., 2009, Felsberg et al., 2011). Anhand vorliegender histopathologischer Befunde konnte so die Gruppierung in Patienten mit einem positiven und einem negativen MGMT-Tumormethylierungsstatus vorgenommen werden. Erfolgte sowohl die histologische Sicherung als auch die molekulargenetische Untersuchung vor Einführung der WHO-Klassifikation 2016, so wurden die entsprechenden Fälle durch die Kollegen der Neuropathologie reklassifiziert.

Der Nachweis einer IDH-Mutation unterscheidet sich je nach betroffener Gensequenz. Routinemäßig erfolgt zunächst die Testung auf die vorwiegend auftretende IDH1-Mutation. Diese wird immunhistochemisch mittels Antikörper gegen das IDH1-R132H Protein nachgewiesen. Kann hierbei keine genetische Veränderung festgestellt werden, so wird bei niedrigmalignen Tumoren oder unklarer Tumortransformation von niedrigmalignen zu hochmalignen Gliomen, eine Testung auf die seltenere IDH2-Mutation angeschlossen (Felsberg et al., 2011, Stupp et al., 2014). Diese kann anhand einer DNA-Sequenzierung detektiert werden. Sind beide Untersuchungen negativ, so wird der Tumor dem IDH-Wildtyp zugeordnet (Louis et al., 2016).

2.4 Klinischer Status

Um den klinischen Zustand des Patienten im Verlauf des Krankheitsprozesses zu beurteilen wurde präoperativ, postoperativ sowie im Falle eines Tumorprogresses der zugehörige Karnofsky-Index ermittelt. Als eine klinische Verschlechterung galt die Abnahme des KPS-Index um mindestens 10%. Die Bedeutung der jeweiligen Prozentzahl ist der Tabelle 3 zu entnehmen.

Tabelle 3: Karnofsky Performance Status Scale

Karnofsky-Index	Beschreibung
100 %	Normalzustand, keine Symptome
90 %	Normale Leistungsfähigkeit, geringe Symptome
80 %	Normale Leistungsfähigkeit unter Anstrengung möglich, deutliche Symptome
70 %	Eingeschränkte Leistungsfähigkeit, arbeitsunfähig, Selbstversorgung möglich
60 %	Gelegentliche fremde Hilfeleistung nötig, überwiegend selbständig in den meisten Bereichen
50 %	Häufiges benötigen von fremden Hilfeleistungen und medizinischer Versorgung
40 %	Behindert, qualifizierte Betreuung und Hilfeleistung benötigt
30 %	Schwer krank, Hospitalisation erforderlich
20 %	Schwer krank, Hospitalisation und supportive medizinische Behandlung erforderlich
10 %	Moribund
0 %	Tod

modifiziert nach (Yates et al., 1980). Dargestellt sind der jeweilige Karnofsky-Index (KPS), der von maximal 100 (keine Beschwerden) bis minimal 0 Prozent (Tod) reicht.

2.5 Tumorzvolumen und Therapieverlauf

Bei der Berechnung der Tumorzvolumina wurde wie folgt vorgegangen: Zunächst wurde der jeweils größte Durchmesser der KM-anreichernden Läsion (Transversalschnitt T1 + KM) in drei Raumebenen bestimmt und anschließend, gemäß der vereinfachten Formel für Ellipsoide $\frac{A \times B \times C}{2}$, annäherungsweise das Volumen berechnet (Dempsey et al., 2005).

Wie aus den Ausprägungen der in Tabelle 2 unter Punkt 2.2 erwähnten Variable des Volumens hervorgeht, erfolgte die Messung des Tumorgewebes zu mehreren Zeitpunkten innerhalb des Krankheitsverlaufes. Die dabei definierten Messzeitpunkte sind sowohl in Tabelle 4 als auch in Abbildung 7 dargestellt.

Tabelle 4: Scoring der erhobenen Messzeitpunkte

Scoring	Messzeitpunkte
<i>baseline</i>	Tumorvolumen in cm ³ in der präoperativen MRT Bildgebung (T1 + KM)
T0	Resttumorgewebe in cm ³ in der frühen postoperativen (< 72 h) MRT Bildgebung (T1 + KM) nach Erst- oder <i>second look</i> Operation
T1 bis	Volumenverlauf des Resttumorgewebes in cm ³ in Form von dreimonatigen MRT-Kontrollen (T1 + KM), beginnend sechs Wochen nach Beendigung der adjuvanten Radiochemotherapie bis
TX	Tumorvolumen in cm ³ bei Eintritt einer Progression, dem Tod oder der letzten <i>Follow-up</i> Untersuchung

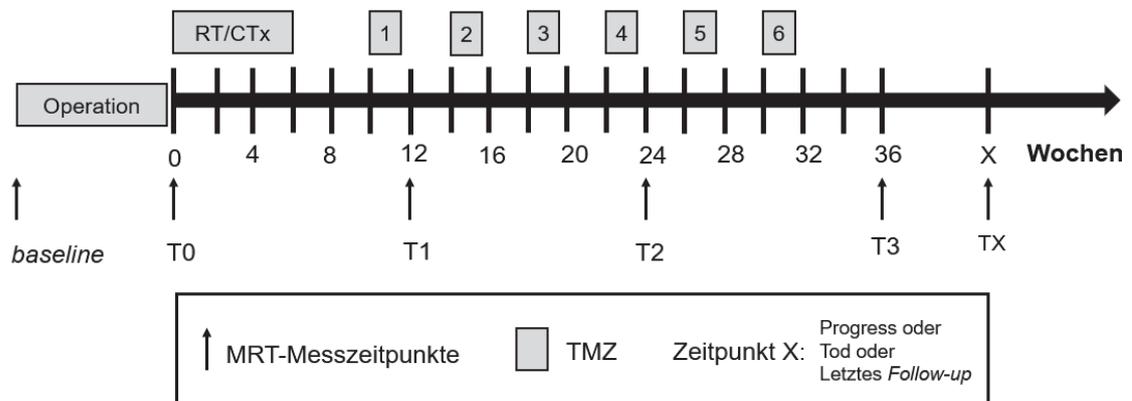


Abbildung 7: MRT-Messzeitpunkte während des Therapieverlaufes

Dargestellt ist die operative Tumorentfernung, gefolgt von der unter Punkt 1.1.6.2 beschriebenen konkomitanten Radiochemotherapie (RT/CTx) und die sich anschließende intermittierende Therapie mit TMZ. Die zu mehreren Zeitpunkten stattfindenden MRT-Kontrollen sind in dreimonatigen Abständen exemplarisch bis zum Ende des neunten Monats dargestellt.

Die Messung des Ausgangsvolumens erfolgte präoperativ (*baseline*). Bei mehreren KM-anreichernden Läsionen wurden lediglich diejenigen zur Auswertung herangezogen, die postoperativ ein residuales Tumorgewebe zeigten. Dabei wurden maximal fünf Herde in die Berechnung mit einbezogen,

gemäß der oben beschriebenen Formel deren Volumina erfasst und diese anschließend addiert (Eisenhauer et al., 2009). Als Voraussetzung wurde eine Mindestgröße mit einem minimalen bidirektionalen Durchmesser von ≥ 10 mm angesehen. Nichtmessbare Herde waren entweder eindimensional messbar, ≤ 10 mm oder besaßen unklar definierbare Tumorränder (Wen et al., 2010).

Postoperativ (T0) wurde das residuale Tumorgewebe berechnet. Dabei wurden Läsionen mit einem Volumen größer als $0,175 \text{ cm}^3$ zur Auswertung herangezogen (Stummer et al., 2006, Stummer et al., 2008). Bei einer *second look* Operation kam entsprechend die MRT-Bildgebung nach der Zweitoperation für die Bestimmung des verbliebenen Resttumors zum Tragen. Gemäß Stummer et al. erfolgte neben der konkreten Volumenangabe zudem eine Unterteilung des residualen Tumolvolumens in größer oder kleiner $1,5 \text{ cm}^3$ (Stummer et al., 2012).

Die sich anschließenden Nachsorgeuntersuchungen fanden in Form von klinischen Untersuchungen sowie MRT-Bildgebungen, in einem Abstand von drei Monaten (T1-TX) statt. Im Falle einer klinischen Verschlechterung wurde der entsprechende Kontrolltermin vorgezogen (Stupp et al., 2014). Hierbei wurde besonderes Augenmerk auf das Wachstum des verbliebenen Tumorrests gelegt und somit zwischen einem Therapieansprechen und einem lokalen Tumorprogress unterschieden.

Als ein Therapieansprechen (*Treatment Response*; TR) konnte der Krankheitsverlauf gewertet werden, wenn gemäß den unter Punkt 1.1.5.2 beschriebenen RANO-Kriterien, einer der folgenden Zustände vorlag:

1. komplette Remission (CR)
2. partielle Remission (PR)
3. stabiler Verlauf (SD)

Um ein Therapieansprechen in Form einer kompletten oder partiellen Remission beurteilen zu können, wurde die Auswertung der vorliegenden MRT Aufnahme (T1 + KM) im Vergleich zu der *baseline*-Messung beurteilt. Deuteten die unter Punkt 1.1.5.2 beschriebenen RANO-Kriterien auf eine Remission (CR oder PR) hin, wurde von dieser erst gesprochen, wenn das Therapieansprechen mittels einer weiteren MRT Aufnahme nach mindestens vier Wochen erneut verifiziert

wurde. Lag diese bestätigende Bildgebung nicht vor, so konnte lediglich von einem stabilen Krankheitsverlauf (SD) ausgegangen werden. Dieser wurde auch angenommen, wenn die Patienten zum Zeitpunkt der Auswertung noch lebten, aber kein erneutes Tumorwachstum aufwiesen (Wen et al., 2010).

Um ein Tumorrezidiv zu diagnostizieren wurde dagegen Bezug auf die MRT Bildgebung (T1 + KM) mit dem kleinsten messbaren Tumorrest vor oder während des Zeitraumes der adjuvanten Radiochemotherapie genommen (Wen et al., 2010).

Bestätigt werden konnte das Vorliegen eines erneuten lokalen PD, wenn eines oder mehrere der folgenden Kriterien zutrafen:

- 1) $\geq 25\%$ Zunahme des KM-anreichernden Resttumorgewebes (T1 + KM) bei stabilem oder steigendem Kortikosteroidbedarf gemäß der unter Punkt 1.1.5.2 beschriebenen RANO Kriterien.
- 2) Zusätzlicher Nachweis einer ansteigenden Stoffwechselaktivität des Tumorgewebes in der ^{18}F -FET-PET Untersuchung.
- 3) Re-Operation mit einem histologisch bestätigten Rezidiv.

Eine Diagnosestellung anhand des unter Punkt 1 erwähnten RANO-Kriteriums, vor 12 Wochen nach Abschluss der Radiochemotherapie, ist aufgrund der höheren Wahrscheinlichkeit der Entwicklung einer PSP erschwert. Für den Fall, dass es bereits in diesem Zeitraum zu einem lokalen Tumorwachstum kam, wurde anhand der weiteren Kontrollen entschieden, ob es sich um eine PSP oder ein Rezidiv handelte. Für den Fall, dass die radiologischen Veränderungen keine eindeutige Zuordnung in die oben genannten Verläufe (CR, PR, SD, PD) zuließen, wurde eine kurzfristige MRT Kontrolle innerhalb von vier bis sechs Wochen durchgeführt. Bestätigte sich in dieser ein Progress, wurde dessen Auftreten gemäß der MRT Aufnahme datiert, welche initial ein Tumorwachstum aufzeigte (Wen et al., 2010).

2.6 Statistische Analyse

Die statistische Analyse erfolgte mit dem Statistikprogramm IBM SPSS Version 26 für Microsoft Windows. Für alle erhobenen Variablen wurden die absoluten und relativen Häufigkeiten berechnet. Für quantitative Parameter wurde zudem

Median, Spannweite (Range), Mittelwert und die Standardabweichung (SD) bestimmt. Im Falle einer Darstellung mittels Boxplots, kann diesem zudem das erste und dritte Quartil entnommen werden. Hinsichtlich der Fragestellung wurden die Berechnungen jeweils für das Gesamtkollektiv als auch gruppiert nach Patienten mit einem MGMT positiven und MGMT negativen Tumor vorgenommen.

Basierend auf der vorangegangenen Analyse kam die schließende Statistik zum Tragen. Galt es im Rahmen parametrischer Tests gewisse Voraussetzungen zu erfüllen (z.B. Normalverteilung; Varianzhomogenität; Sphärizität), so wurden diese mittels entsprechender Berechnungen (z.B. Shaipro-Wilk Test; Levene-Test; Mauchly-Test) überprüft. Hatte die Verletzung der Voraussetzungen die Verwendung nichtparametrischer Tests zur Folge, so wird im Text explizit darauf hingewiesen. Für die Signifikanzprüfung zweier kategorialer Variablen wurde der Exakte Test nach Fischer berechnet. Im Falle ordinal skalierten Parameter zweier unabhängiger Stichproben fand der Mann-Whitney-U-Test Anwendung. Um die Signifikanz des Unterschiedes mehrerer Gruppen hinsichtlich ihrer zentralen Tendenz zu ermitteln, erfolgte die Verwendung des Kruskal-Wallis-Test für unabhängige Stichproben. Eine statistische Signifikanz wurde bei einem p-Wert von $< 0,05$ angenommen. Als ein Trend hin zu einem signifikanten Unterschied wurde ein p-Wert zwischen 0,1 und 0,05 definiert.

Die Überlebenszeitanalyse wurde anhand des Kaplan-Meier-Verfahrens durchgeführt und mithilfe des Log-rank-Tests die Überlebenszeiten von zwei Gruppen verglichen. Im Falle einer multivariablen Analyse wurde die Cox-Regression verwendet. Als Gesamtüberleben (*overall survival*, OS) in Monaten wurde die Zeitspanne zwischen der histopathologischen Diagnosesicherung mittels Operation und dem Eintreten des Todes definiert. Im Falle eines fehlenden Sterbedatums wurde die letzte *Follow-up* Untersuchung als Todeszeitpunkt angenommen, vorausgesetzt diese lag mindestens zwei Jahre zurück. Dies war bei 28 Patienten unseres Kollektivs der Fall. Die Zeit ab Diagnosestellung bis zum Eintreten eines erneuten Tumorwachstums, entsprach dem rezidivfreien Überleben (*progression free survival*, PFS). Eine Zensur der noch lebenden Patienten fand durch den Studienschluss am 15.01.2020 statt.

3 Ergebnisse

3.1 Patientenrekrutierung

In dem Zeitraum von Januar 2010 bis Dezember 2018 wurden 665 Patienten mit einem GBM WHO° IV in der Neurochirurgischen Klinik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf behandelt. Bei 552 Patienten erfolgte die Resektion intern, 40 waren bereits auswärts operiert und bei 73 wurde ausschließlich eine stereotaktische Biopsie durchgeführt. Die komplette Entfernung der kontrastmittelaufnehmenden Tumorareale konnte bei 267 Patienten (48,37%) erreicht werden, eine Teilresektion mit einem medianen Verbleib von $0,94 \text{ cm}^3$ (Spannweite: 0,18-11,50) gelang dagegen bei 256 (46,37%) der betroffenen Personen. Bei 10 Patienten wurden intraoperativ Gliadel Wafer eingelegt, so dass sie für die weitere Analyse ausgeschlossen wurden. 19 Patienten verstarben postoperativ innerhalb eines Monats an schwerwiegenden internistischen Leiden.

Aufgrund ihrer fehlenden prä- beziehungsweise früh postoperativen MRT Bildgebung und damit fehlender Berechnung des Tumolvolumens wurden 23 Patienten ausgeschlossen. Bei 14 der verbliebenen 233 Patienten war anlässlich ausstehender Angaben in den neuropathologischen Befunden keine Aussage über den molekularen MGMT-Status möglich.

161 der übrigen 219 Patienten erhielten eine adjuvante Therapie, gemäß dem Stupp-Protokoll. Der Abbruch der Therapie erfolgte bei 6 Patienten. 58 Patienten wurden anhand eines alternativen Therapieprotokolls behandelt. Aufgrund einer fehlenden Verlaufsbeobachtung mussten weitere 74 Patienten ausgeschlossen werden, da bis auf die postoperative Bildgebung (< 72 h) keine weiteren MRT-Aufnahmen vorlagen. Damit ergaben sich schlussendlich 81 Patienten, die zur Auswertung herangezogen wurden. Der mediane Beobachtungszeitraum betrug, entsprechend dem medianen OS, 13 Monate (95%-KI: 11,75-14,26). Das PFS lag im Median bei 7 Monaten (95%-KI: 4,97-9,04). Der oben beschriebene Auswahlprozess ist in Abbildung 8 anhand eines Flussdiagrammes dargestellt.

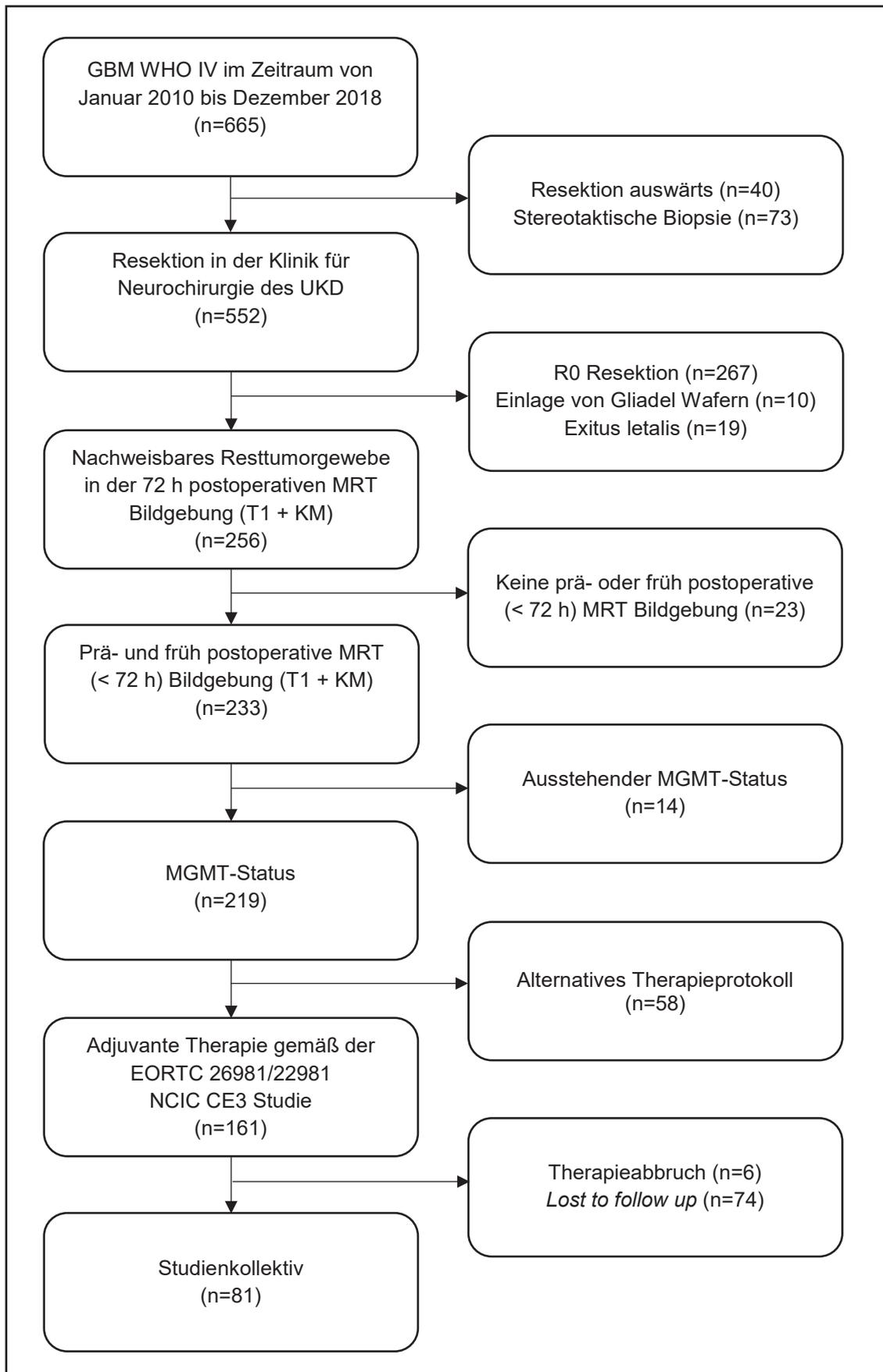


Abbildung 8: Darstellung der Patientenrekrutierung anhand eines Flussdiagrammes

3.2 Patientencharakteristika

Von den 81 eingeschlossenen Patienten waren zum Zeitpunkt der Analyse 77 (95,1%) Patienten verstorben. Von diesen wiesen 49 (64%) einen MGMT negativen und 28 (36%) einen MGMT positiven Resttumor auf.

50 (61,7%) der eingeschlossenen Probanden waren männlich und 31 (38,3%) weiblich. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung betrug das mediane Alter des Gesamtkollektivs 63 Jahre. Patienten mit einem MGMT positiven Resttumor waren im Median 64 Jahre und im Falle eines negativen MGMT-Status 61 Jahre alt. Die Altersspanne reichte von 30 bis 86 Jahre, wobei die Mehrzahl der Patienten bei Erstdiagnose bereits älter als 60 Jahre war (Gesamt: 53,1%; MGMT positiv: 58,1%; MGMT negativ: 50,0%). Im Durchschnitt lag das Alter bei Erstdiagnose bei 61,74 Jahren (SD: 11,53).

Über die Hälfte (66,7%) aller Probanden wies initial einen KPS-Index von 90% auf. Bei 13 (16,0%) Patienten wurde präoperativ ein KPS-Index von 100%, bei 9 (11,2%) Patienten von 80%, bei 4 (4,9%) Patienten von 70% und bei einem (1,2%) Patienten von 60% erhoben. Gruppirt nach dem MGMT-Status zeigte sich ein ähnliches Verteilungsmuster. Im Median lag der KPS-Index in beiden Gruppen bei 90%. Postoperativ ergaben sich keine Veränderungen hinsichtlich des medianen KPS-Index. Bei genauerer Betrachtung konnte jedoch eine Verbesserung des Allgemeinzustandes beobachtet werden. So stieg der Anteil der Patienten mit einem KPS-Index von 100% (n=24) um 13,6%-Punkte an. Dabei wies die eine Hälfte (n=12) einen Resttumor mit einem positiven MGMT-Marker auf, während die andere Hälfte (n=12) einen negativen MGMT-Status zeigte. Bei 45 (55,6%) Patienten wurde dagegen nach Abschluss der Operation ein KPS-Index von 90% erhoben. Die Verteilung in den Gruppen mit einem KPS-Index von 60% bis 80% blieb im Vergleich zu vor dem Eingriff stabil. Eine Übersicht über die wesentlichen Patientencharakteristika ist in Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 5: Patientencharakteristika

Variable	Ausprägung	Gesamte Population n=81 (%)	MGMT positiv n=31 (%)	MGMT negativ n=50 (%)
Zustand zum Zeitpunkt der Analyse	lebend	4 (4,9%)	3 (9,7%)	1 (2,0%)
	verstorben	77 (95,1%)	28 (90,3%)	49 (98,0%)
Geschlecht	männlich	50 (61,7%)	18 (58,1%)	32 (64,0%)
	weiblich	31 (38,3%)	13 (41,9%)	18 (36,0%)
Alter bei Erstdiagnose (in Jahre)	≤ 60	38 (46,9%)	13 (41,9%)	25 (50,0%)
	> 60	43 (53,1%)	18 (58,1%)	25 (50,0%)
	Median (Range)	63 (30-86)	64 (46-86)	61 (30-82)
	Mittelwert (SD)	61,74 (11,53)	63,94 (9,93)	60,38 (12,32)
KPS-Index bei Erstdiagnose	60	1 (1,2%)	1 (3,2%)	0 (0%)
	70	4 (4,9%)	3 (9,7%)	1 (2,0%)
	80	9 (11,2%)	2 (6,5%)	7 (14,0%)
	90	54 (66,7%)	19 (61,2%)	35 (70,0%)
	100	13 (16,0%)	6 (19,4%)	7 (14,0%)
	Median (Range)	90 (60-100)	90 (60-100)	90 (70-100)
KPS-Index postoperativ	60	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	70	4 (4,9%)	2 (6,5%)	2 (4,0%)
	80	8 (9,9%)	2 (6,5%)	6 (12,0%)
	90	45 (55,6%)	15 (48,4%)	30 (60,0%)
	100	24 (29,6%)	12 (38,6%)	12 (24,0%)
	Median (Range)	90 (70-100)	90 (70-100)	90 (70-100)

Zusammenfassung der wesentlichen Patientendaten für jeweils die gesamte Population, Patienten mit einem positiven und negativen MGMT-Tumorstatus.

Als Outcome Parameter im Falle eines lokalen Tumorrezidivs wurde unter anderem der KPS-Index herangezogen. Um die Verschlechterung des Allgemeinzustandes bei Auftreten eines erneuten Tumorwachstums darzustellen, wurde zudem die Differenz zwischen dem postoperativen KPS-Index und dem KPS-Index bei Diagnose eines lokalen PD ermittelt. Tabelle 6 gibt einen Überblick über die absoluten und relativen Häufigkeiten des KPS-Index bei Eintreten eines lokalen PD (n=58). Aus den Daten lässt sich schließen, dass sich der klinische Zustand der Patienten im Falle eines erneuten Tumorwachstums nur geringfügig verschlechterte. Bei einer lokalen Tumorprogression wurden demnach bei 47 (81,1%) Patienten keine Veränderung oder lediglich eine Abnahme des KPS-Index um 10% beobachtet. 9 (15,5%) Patienten wiesen dagegen eine KPS-Abnahme von 20-30% auf.

Tabelle 6: Klinischer Zustand bei Eintritt eines lokalen Progresses (PD)

Variable	Ausprägung	Gesamte Population n=58 (%)	MGMT positiv n=15 (%)	MGMT negativ n=43 (%)
KPS-Index der Patienten mit einem lokalen Progress (PD)	40	2 (3,4%)	1 (6,7%)	1 (2,3%)
	50	1 (1,7%)	0 (0%)	1 (2,3%)
	60	2 (3,4%)	1 (6,7%)	1 (2,3%)
	70	10 (17,2%)	2 (13,3%)	8 (18,6%)
	80	16 (27,7%)	1 (6,7%)	15 (34,9%)
	90	22 (38,0%)	8 (53,3%)	14 (32,6%)
	100	5 (8,6%)	2 (13,3%)	3 (7,0%)
	Median (Range)	80 (40-100)	90 (40-100)	80 (40-100)
KPS-Index Abnahme	um 0	28 (48,3%)	10 (66,7%)	18 (41,9%)
	um 10	19 (32,8%)	4 (26,6%)	15 (34,9%)
	um 20	5 (8,6%)	0 (0%)	5 (11,6%)
	um 30	4 (6,9%)	0 (0%)	4 (9,3%)
	um 40	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	um 50	2 (3,4%)	1 (6,7%)	1 (2,3%)
	Median (Range)	10 (0-50)	0 (0-50)	10 (0-50)

für jeweils die gesamte Population, als auch gruppiert nach dem MGMT-Status.

Die Verschlechterung des Allgemeinzustandes, dargestellt durch die KPS-Index Abnahme, ist entsprechend in Zehnerschritten in Anlehnung an die Karnofsky Performance Status Scale (vgl. Kapitel 2.4) dargestellt. Dabei wird der postoperative KPS-Index (vgl. Tabelle 5, Kapitel 3.2) als Referenzwert angenommen und entsprechend die Differenz zwischen dem postoperativen KPS-Index und dem KPS-Index bei Eintreten eines lokalen PD berechnet.

3.3 Tumorcharakteristika

Die Analyse hinsichtlich der wesentlichen Tumoreigenschaften ergab ein auf beide Hemisphären in etwa gleichmäßig verteiltes Auftreten des GBMs. Bei 39 (48,2%) Patienten war somit die rechte, bei 37 (45,7%) die linke und bei 4 (4,9%) Patienten waren beide Hemisphären betroffen. Eine Lokalisation im Cerebellum lag nur bei einem (1,2%) Patienten vor. Mit 51,6% war bei Patienten mit einem MGMT positiven Tumor ein häufigeres Auftreten in der linken Hemisphäre zu beobachten. Im Falle eines negativen Markers lag der Tumor vor allem in der rechten Hemisphäre (50%).

Bei 61 (76,2%) Patienten blieb das Tumorwachstum auf einen Lobi cerebri beschränkt. 18 (22,5%) zeigten dagegen ein Wachstum über zwei Hirnlappen. Eine Tumorausbreitung über drei Hirnlappen wurde bei einem (1,3%) Patienten festgestellt. Sowohl bei der Gesamtpopulation als auch gruppiert nach dem MGMT-Status lag der Tumor größtenteils in dem Frontallappen (Gesamt: 35,0%; MGMT positiv: 35,5%; MGMT negativ: 34,7%). Die zweithäufigste Lokalisation

war der Temporallappen (22,5%), gefolgt von dem Parietal- (12,5%) und dem Occipitallappen (6,2%). Fast ausschließlich konnte zudem eine eloquente Tumorumlage beobachtet werden (Gesamt: 92,6%; MGMT positiv: 90,3%; MGMT negativ 94,0%).

Aufgrund der eloquenten Lage wurden 43 (57,3%) Patienten gleichzeitig im wachen Zustand und unter Zuhilfenahme des IOMs operiert. Wohingegen bei 32 (42,7%) Patienten während der Operation ausschließlich das IOM eingesetzt wurde. Trotz erneuter Operation wiesen 14 (17,3%) Patienten nach einer *second look* Operation weiterhin einen Restbefund auf.

Im Median betrug das präoperative Tumorumvolumen $36,85 \text{ cm}^3$, mit einer Spannweite von $3,34$ bis $127,05 \text{ cm}^3$. Patienten mit einem MGMT positiven Tumor wiesen mit einem medianen Volumen von $43,5 \text{ cm}^3$ (Spannweite: $3,38$ - $127,05$), im Gegensatz zu Patienten mit einer fehlenden Tumormethylierung, ein größeres präoperatives Tumorumvolumen auf. Im Durchschnitt lagen die Volumina geringfügig höher (Gesamt: $40,37 \text{ cm}^3$; MGMT positiv: $45,18 \text{ cm}^3$; MGMT negativ: $37,40 \text{ cm}^3$). Abbildung 9 veranschaulicht die Unterschiede hinsichtlich der präoperativen Tumorumvolumina.

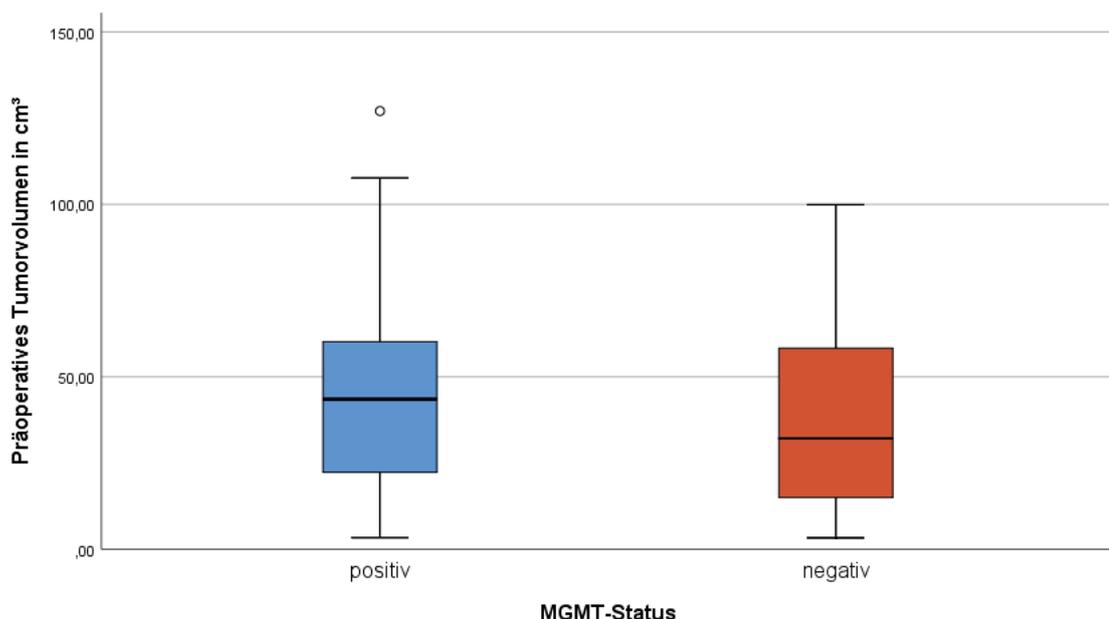


Abbildung 9: Präoperatives Tumorumvolumen in cm^3

Im Folgenden ist der Median (Spannweite) des präoperativen Tumorumvolumens für Patienten mit einem MGMT positiven: $43,5 \text{ cm}^3$ ($3,38$ - $107,67$) und MGMT negativen Tumor: $32,16 \text{ cm}^3$ ($3,34$ - $99,9$) dargestellt. Der Wert $127,05 \text{ cm}^3$ wird hierbei als Ausreißer gewertet.

Die Tabelle 7 bietet einen Überblick über die oben beschriebenen Tumorcharakteristika.

Tabelle 7: Tumorcharakteristika

Variable	Ausprägung	Gesamte Population n=81 (%)	MGMT positiv n=31 (%)	MGMT negativ n=50 (%)
Lokalisation	rechte Hemisphäre	39 (48,2%)	14 (45,2%)	25 (50,0%)
	linke Hemisphäre	37 (45,7%)	16 (51,6%)	21 (42,0%)
	beidseits	4 (4,9%)	1 (3,2%)	3 (6,0%)
	Cerebellum	1 (1,2%)	0 (0%)	1 (2,0%)
Lobi cerebri*	frontal	28 (35,0%)	11 (35,5%)	17 (34,7%)
	parietal	10 (12,5%)	3 (9,7%)	7 (14,3%)
	occipital	5 (6,2%)	2 (6,5%)	3 (6,1%)
	temporal	18 (22,5%)	9 (29,0%)	9 (18,4%)
	2 Lappen	18 (22,5%)	5 (16,1%)	13 (26,5%)
	3 Lappen	1 (1,3%)	1 (3,2%)	0 (0%)
Eloquente Lage	Nein	6 (7,4%)	3 (9,7%)	3 (6,0%)
Operation**	Ja	75 (92,6%)	28 (90,3%)	47 (94,0%)
	- Wach + IOM	43 (57,3%)	18 (64,3%)	25 (53,2%)
	- IOM	32 (42,7%)	10 (35,7%)	22 (46,8%)
	<i>second look</i>	14 (17,3%)	6 (19,4%)	8 (16,0%)
Präoperatives Tumorvolumen (in cm³)	Median	36,85	43,5	32,16
	(Range)	(3,34-127,05)	(3,38-127,05)	(3,34-99,90)
	Mittelwert (SD)	40,37 (27,65)	45,18 (29,73)	37,40 (26,14)

Zusammenfassung der wesentlichen Tumorcharakteristika für jeweils die gesamte Population, als auch gruppiert nach dem MGMT-Status.

* ohne Cerebellum, womit sich die Gesamtanzahl in der jeweiligen Gruppe bei der Analyse dieser Variablen um eins verringert. ** es werden lediglich diejenigen Patienten zur Auswertung herangezogen, bei denen eine der vorliegenden Operationsmethoden gewählt wurde.

3.4 Therapieverlauf

Für die Analyse des Resttumorgewebes wurde das Wachstumsverhalten im Verlauf der adjuvanten Radiochemotherapie betrachtet. Anhand der in Kapitel 2.5 erwähnten Kriterien erfolgte die Differenzierung zwischen einem Therapieansprechen (*Treatment Response*, TR) und einem lokalen Tumorprogress (PD). Zum Zeitpunkt der Analyse wurde bei 58 Patienten ein lokales Tumorrezidiv beobachtet. Bei 23 Patienten kam es dagegen zu einem TR. Im Vergleich zu den MGMT negativen, zeigten Patienten mit einem MGMT positiven Tumorrest häufiger ein TR (51,6% vs. 14,0%) und seltener ein lokales Tumorwachstum (48,4% vs. 86,0%). Die oben beschriebenen Verteilungen, hinsichtlich des Therapieverlaufes zum Zeitpunkt des Studienendes, sind in

Tabelle 8 dargestellt. Gemäß dem Fischer-Exakt-Test ergab sich ein p-Wert von 0,001. Es bestand somit ein hoch-signifikanter Zusammenhang hinsichtlich dem Therapieverlauf und dem molekularen MGMT-Status.

Tabelle 8: Therapieverlauf zum Zeitpunkt des Studienendes

Variable	Gesamte Population n=81 (%)	MGMT positiv n=31 (%)	MGMT negativ n=50 (%)
Treatment Response (TR)	23 (28,4%)	16 (51,6%)	7 (14,0%)
Lokaler Progress (PD)	58 (71,6%)	15 (48,4%)	43 (86,0%)

Unterscheidung zwischen einem Treatment Response (TR) und einem lokalen Progress (PD) sowohl für die gesamte Population als auch gruppiert nach dem MGMT-Status. Hinsichtlich dem Therapieverlauf und dem molekularen MGMT-Status bestand ein hoch-signifikanter Zusammenhang ($p=0,001$).

Eine grafische Darstellung der in Tabelle 8 aufgeführten Häufigkeiten ist der Abbildung 10 zu entnehmen. Aufgrund der unterschiedlichen Gruppengrößen sind hierbei die relativen Häufigkeiten abgebildet.

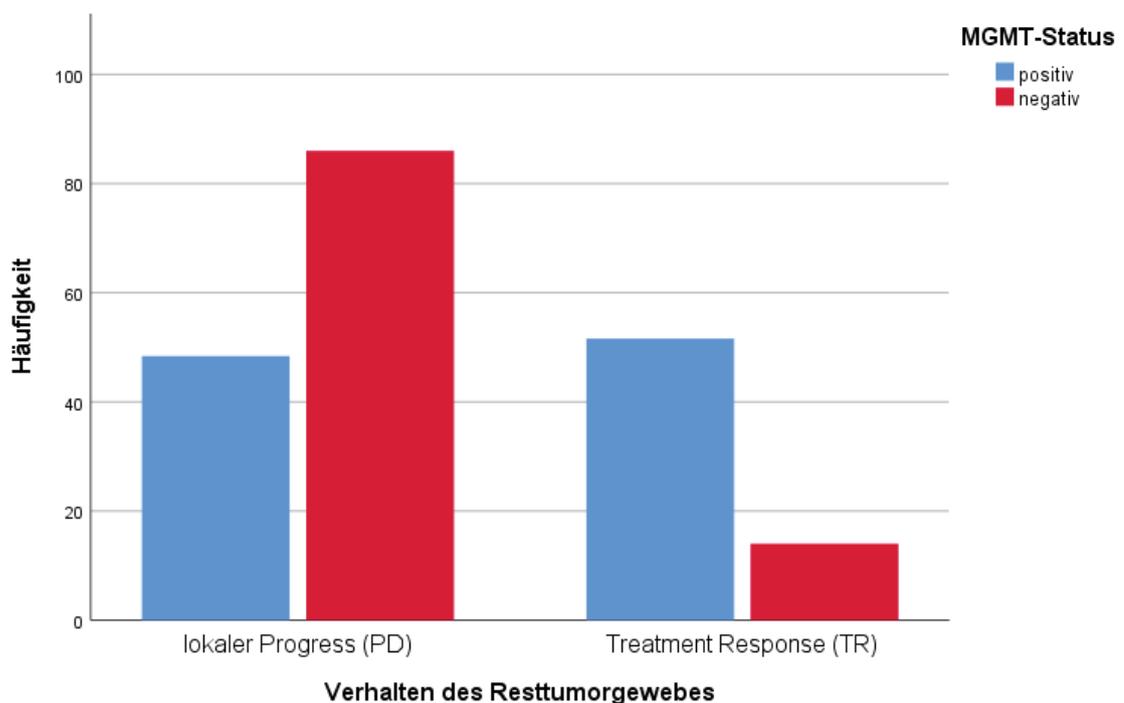


Abbildung 10: Verhalten des Resttumorgewebes zum Zeitpunkt des Studienendes

Auf der Y-Achse sind die relativen Häufigkeiten bezogen auf den jeweiligen MGMT-Status angegeben.

Die Diagnose des jeweiligen Therapieverlaufes erfolgte dabei gemäß der unter Punkt 2.5 aufgelisteten Kriterien. Die vorliegenden Häufigkeiten bezogen auf die unterschiedlichen Untersuchungsgruppen sind der Tabelle 9 zu entnehmen.

Tabelle 9: Sicherung des jeweiligen Therapieverlaufes anhand der unter Punkt 2.5 beschriebenen Diagnosekriterien

Variable	Ausprägung	Gesamte Population n=81 (%)	MGMT positiv n=31 (%)	MGMT negativ n=50 (%)
Treatment	Komplette Remission (CR)	2 (8,7%)	2 (12,5%)	0 (0%)
Response (TR) n=23	Partielle Remission (PR)	2 (8,7%)	1 (6,3%)	1 (14,3%)
	Stabiler Verlauf (SD)	19 (82,6%)	13 (81,2%)	6 (85,7%)
Lokaler Progress (PD) n = 58	RANO *	24 (41,4%)	5 (33,3%)	19 (44,2%)
	¹⁸ F-FET-PET**	9 (15,5%)	1 (6,7%)	8 (18,6%)
	Re-Operation**	25 (43,1%)	9 (60,0%)	16 (37,2%)
gesichert durch:				

für jeweils die gesamte Population, als auch gruppiert nach dem MGMT-Status. Sowohl die absoluten als auch die relativen Häufigkeiten beziehen sich auf die jeweilige Patientenanzahl in der entsprechenden Zeile aufgeführten Variable. Eine Diagnosesicherung durch die mit einem ** markierten Kriterien erfolgte ergänzend zu den RANO-Kriterien, welche in allen Fällen (n=58) ein erneutes Tumorwachstum anzeigten. Wurden zur Sicherung des lokalen Tumorprogresses ausschließlich die RANO-Kriterien herangezogen, ist dies mit einem * markiert.

Ein lokales Tumorwachstums (PD) wurde in allen Fällen (n=58) mittels der RANO-Kriterien gesichert. Bei 25 (43,1%) Patienten wurde die Diagnose zusätzlich durch eine Rezidiv Operation bestätigt. Eine ergänzende ¹⁸F-FET-PET erhielten 9 (15,5%) Patienten. Konsekutiv wurde bei 24 (41,4%) Patientin die Diagnose ausschließlich anhand der RANO-Kriterien gesichert.

Eine diagnostische Re-Resektion erfolgte bei 9 (60%) der MGMT methylierten Tumore, im Vergleich zu 16 (37,2%) der MGMT negativen. Abbildung 11 veranschaulicht die Verteilung der Diagnosekriterien innerhalb der unterschiedlichen Gruppen.

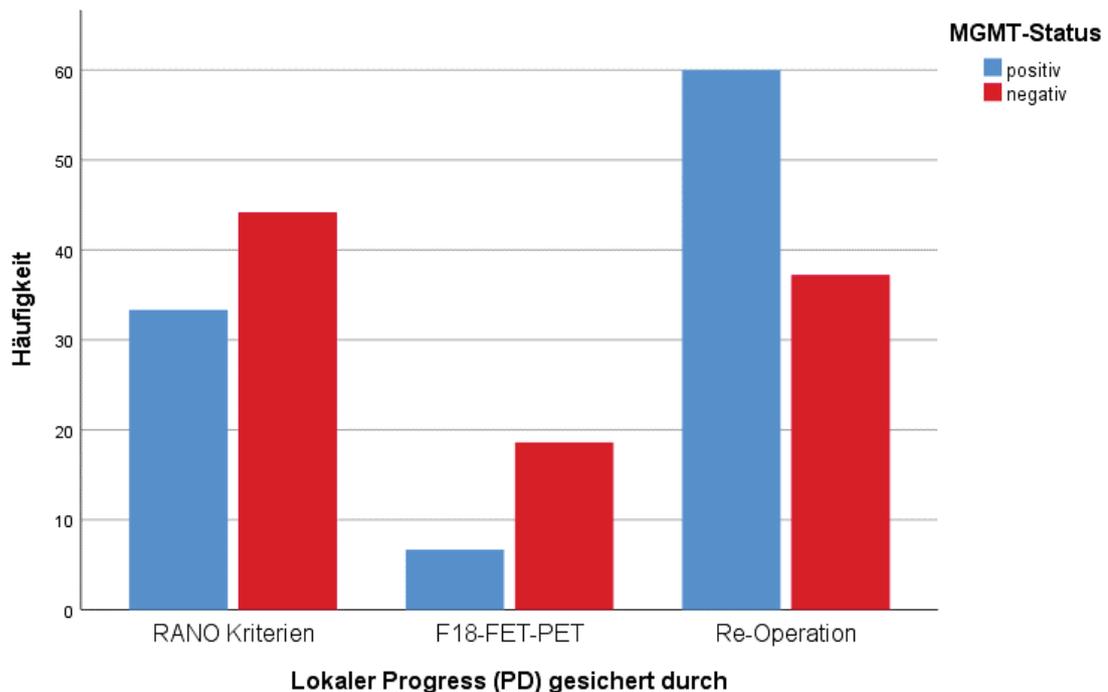


Abbildung 11: Sicherung eines lokalen Tumorprogresses (PD)

gemäß den auf der X-Achse aufgelisteten Kriterien. Auf der Y-Achse sind die relativen Häufigkeiten bezogen auf den jeweiligen MGMT-Status angegeben. Dabei ist zu beachten, dass in allen Fällen ($n=58$) eine Diagnosesicherung durch die RANO-Kriterien stattfand. Die auf der X-Achse dargestellten Kriterien sind als ergänzende Untersuchung anzusehen. Davon auszunehmen sind die links aufgeführten RANO-Kriterien. In diesem Fall wurde die Diagnose ausschließlich durch diese gestellt.

Durch die Rezidiv Resektion wurde bei 25 Patienten zudem eine Verifizierung des molekularen Tumorstatus durchgeführt. Ein identischer MGMT-Status im Vergleich zu der primären Operation ergab sich bei allen (100%) dieser 25 Patienten.

3.5 Überlebensdaten

Bei der Überlebenszeitanalyse (nach dem Kaplan-Meier-Verfahren) wurde jeweils das Gesamtüberleben (OS) und das rezidivfreie Überleben (PFS) in Monaten in Abhängigkeit von dem molekularen MGMT Marker analysiert. Dabei ergab sich, sowohl für das OS ($p=0,009$) als auch für das PFS ($p=0,003$), ein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit einem MGMT positiven bzw. MGMT negativen Resttumorgewebe.

Das mediane OS des Gesamtkollektivs betrug 13 Monate (95%-KI: 11,75-14,26). Patienten mit einem MGMT positiven residualen Tumorgewebe wiesen dagegen

eine mediane Gesamtüberlebenszeit von 16 Monaten (95%-KI: 13,00-19,01) auf. Die Hälfte der Personen mit einem negativen Tumor-Methylierungsstatus war bereits nach 12 Monaten (95%-KI: 9,92-14,08) verstorben. Im Durchschnitt zeigte sich ein um 6,56 Monate längeres OS im Falle einer vorliegenden MGMT Promotor Methylierung (vgl. Tabelle 10). Die grafische Darstellung der Überlebenszeitkurven geht aus Abbildung 12 hervor.

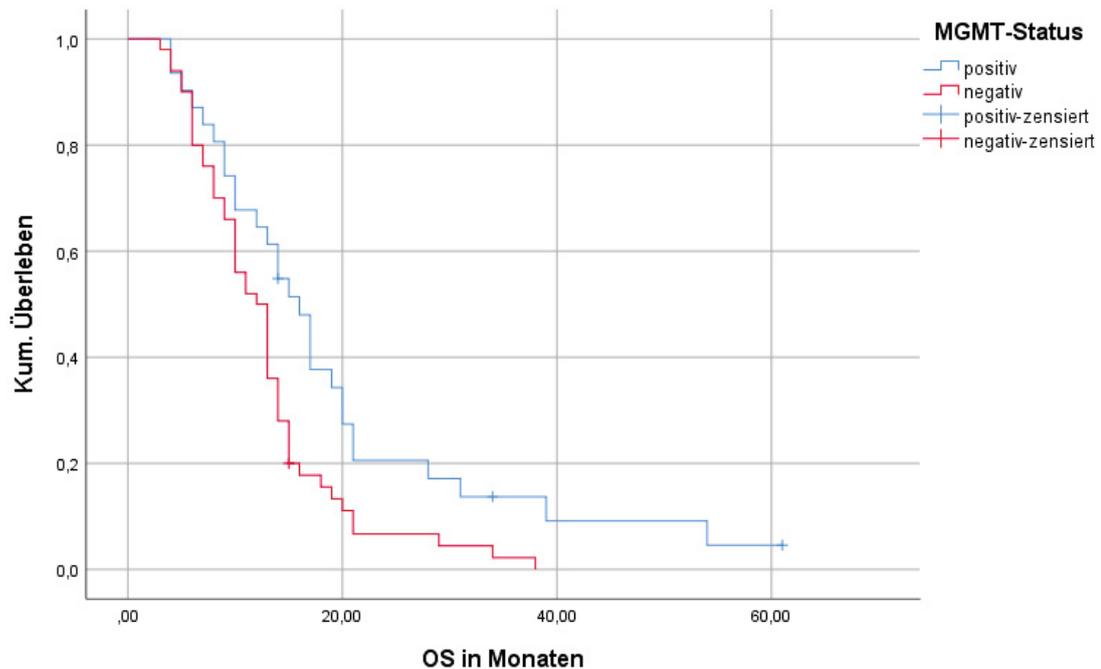


Abbildung 12: Einfluss des MGMT-Status auf das Gesamtüberleben (OS) in Monaten

Tabelle 10: Darstellung der Überlebensdaten unter Betrachtung der Auswirkung des MGMT-Status auf das Gesamtüberleben (OS) in Monaten

MGMT Status	Mittelwert (Monate)	Standardfehler	95% Konfidenzintervall	Median (Monate)	Standardfehler	95% Konfidenzintervall
Positiv (n=31)	19,36	2,70	14,07-24,66	16,00	1,53	13,00-19,01
Negativ (n=50)	12,80	1,05	10,71-14,81	12,00	1,06	9,92-14,08
Gesamt (n=81)	15,24	1,26	12,80-17,71	13,00	0,64	11,75-14,26

Das PFS des Gesamtkollektivs betrug im Median 7 Monate (95%-KI: 4,97-9,04), im Falle eines positiven MGMT-Tumorstatus 13 Monate (95%-KI: 5,94-20,06) und bei Patienten mit einem MGMT negativen Resttumor 5 Monate

(95%-KI: 2,92-7,08). Im Durchschnitt waren es 11,04 Monate (95%-KI: 8,48-13,59) bei dem Gesamtkollektiv, 15,76 Monate (95%-KI: 10,91-21,33) bei positivem MGMT- und 8,19 Monate (95%-KI: 6,18-10,20) bei negativem MGMT-Tumorstatus (vgl. Tabelle 11). Abbildung 13 zeigt die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven.

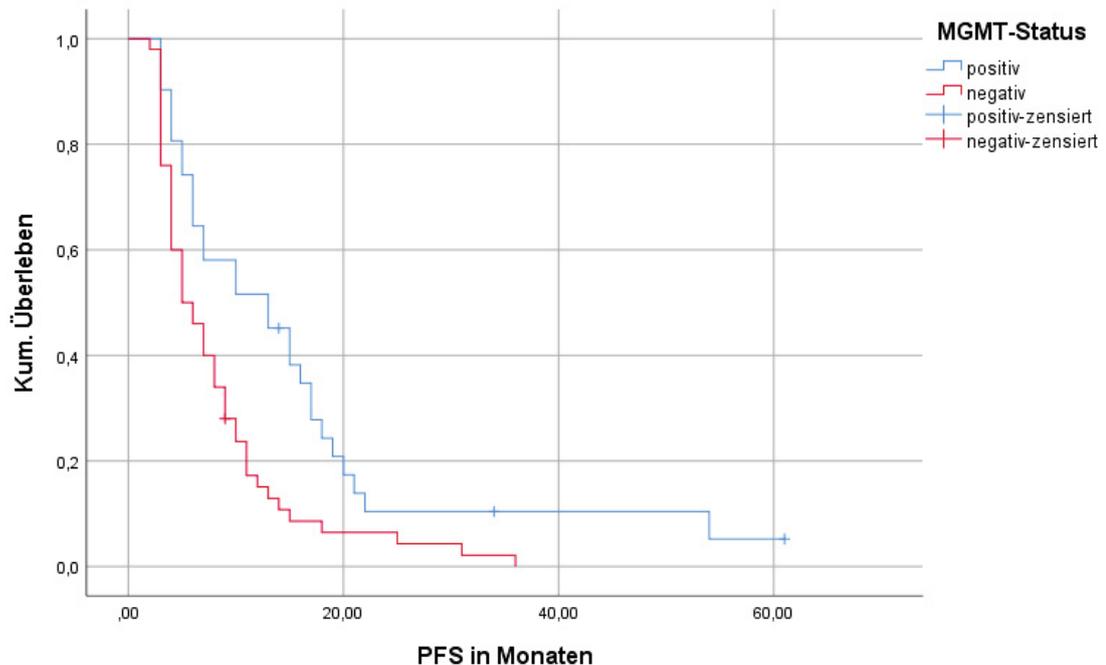


Abbildung 13: Einfluss des MGMT-Status auf das progressionsfreie Überleben (PFS) in Monaten

Tabelle 11: Darstellung der Überlebensdaten unter Betrachtung der Auswirkung des MGMT-Status auf das rezidivfreie Überleben (PFS) in Monaten

MGMT Status	Mittelwert (Monate)	Standardfehler	95% Konfidenzintervall	Median (Monate)	Standardfehler	95% Konfidenzintervall
Positiv (n=31)	15,76	2,84	10,19-21,33	13,00	3,60	5,94-20,06
Negativ (n=50)	8,19	1,03	6,18-10,20	5,00	1,06	2,92-7,08
Gesamt (n=81)	11,04	1,31	8,48-13,59	7,00	1,04	4,97-9,04

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass der molekulare MGMT Marker sowohl auf das Überleben als auch auf das Verhalten des Resttumorgewebes (siehe Punkt 3.4) einen signifikanten Einfluss hat. Ein positiver MGMT-Status des Tumors bedingt somit sowohl ein längeres OS als auch ein längeres PFS.

Die zentrale Frage ist daher, ob ein Zusammenhang zwischen dem Überlebensvorteil im Falle eines positiven MGMT-Status und dem Wachstumsverhalten des residualen Tumorgewebes besteht. Dahingehend wurde eine Stratifizierung hinsichtlich des molekularen MGMT-Status und dem Therapieverlauf vorgenommen, wodurch sich eine Unterteilung in vier Gruppen ergab:

- Gruppe 1: Patienten mit einem MGMT positiven Resttumor und einem TR (pMGMT/TR)
- Gruppe 2: Patienten mit einem MGMT positiven Resttumor und einem lokalen PD (pMGMT/PD)
- Gruppe 3: Patienten mit einem MGMT negativen Resttumor und einem TR (nMGMT/TR)
- Gruppe 4: Patienten mit einem MGMT negativen Resttumor und einem lokalen PD (nMGMT/PD)

Die Ergebnisse der Kaplan-Meier-Analyse ergaben einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen hinsichtlich ihrem PFS ($p=0,001$) und ihrem OS ($p=0,029$). Da Patienten mit einem TR zum Zeitpunkt der Auswertung kein lokales Tumorwachstum aufwiesen, war in diesem Fall PFS und OS als gleich anzunehmen und wird im Folgenden als eine Zahl in der Form des Gesamtüberleben (OAS) angegeben.

Mit einem medianen OAS von 17 Monaten (95%-KI: 15,19-18,81) wiesen Patienten mit einem pMGMT/TR (Gruppe 1) das längste Überleben auf (vgl. Tabelle 12 und 13). Der bedeutende Einfluss des positiven MGMT-Status zeigte sich zudem dadurch, dass Patienten mit einem pMGMT/PD (Gruppe 2), trotz eines lokalen Tumorrezidivs mit einem durchschnittlichen OS von 15,44 Monaten, einen Überlebensvorteil gegenüber den Gruppe 3 und 4 aufwiesen (vgl. Abbildung 14 und Tabelle 12).

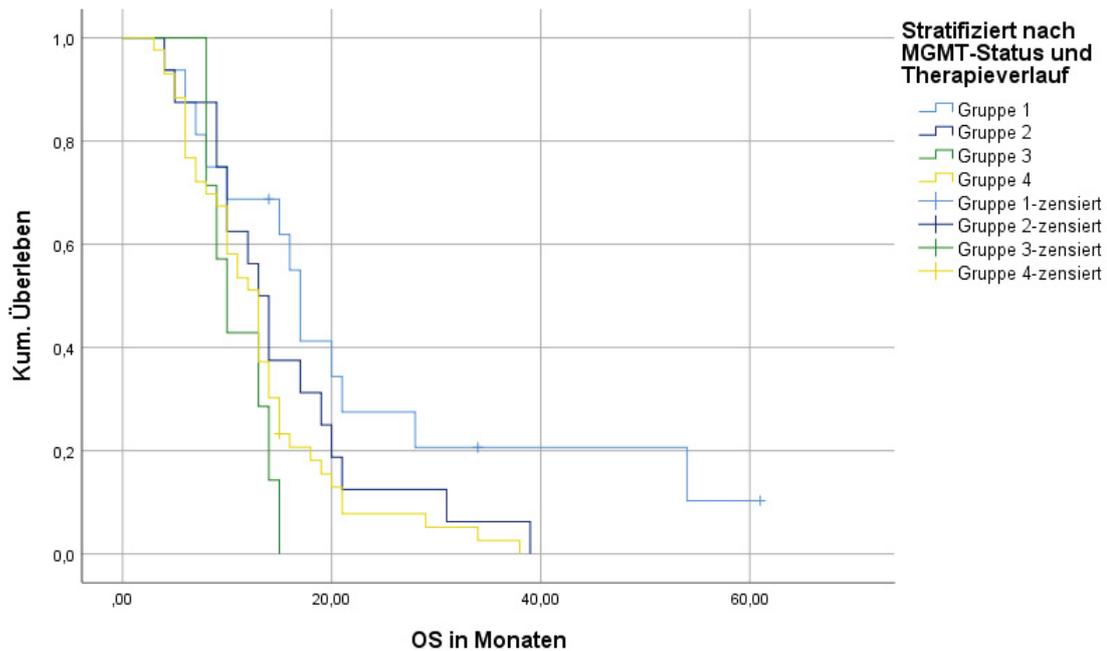


Abbildung 14: Einfluss des Verhaltens des Resttumors und des molekularen MGMT-Markers auf das Gesamtüberleben (OS) in Monaten

Tabelle 12: Auswirkung des Verhaltens des Resttumorgewebes und des MGMT-Status auf das Gesamtüberleben (OS) in Monaten

MGMT Status	Verlauf	Mittelwert (Monate)	Standardfehler	95% Konfidenzintervall	Median (Monate)	Standardfehler	95% Konfidenzintervall
Positiv (n=31)	TR (1)	23,26	4,80	13,86-32,66	17,00	0,93	15,19-18,81
	PD (2)	15,44	2,30	10,93-19,94	13,00	1,33	10,38-15,61
Negativ (n=50)	TR (3)	11,00	1,11	8,82-13,18	10,00	1,31	7,43-12,57
	PD (4)	13,05	1,20	10,69-15,40	13,00	1,06	10,93-15,07

Dabei wurde eine Stratifizierung nach vier Gruppen vorgenommen, deren jeweilige Zahl in Klammern in der Spalte des Verlaufs zu finden ist.

Vergleicht man dagegen das PFS der unterschiedlichen Gruppen, so ergaben sich für Gruppe 3 mit einem Median von 10 Monaten (95%-KI: 7,43-12,57) ein längeres rezidivfreies Intervall als für Gruppe 2 mit einem medianen PFS von 5 Monaten (95%-KI: 3,04-6,96). Eine grafische Darstellung dieser Unterschiede ist Abbildung 15 und Tabelle 13 zu entnehmen.

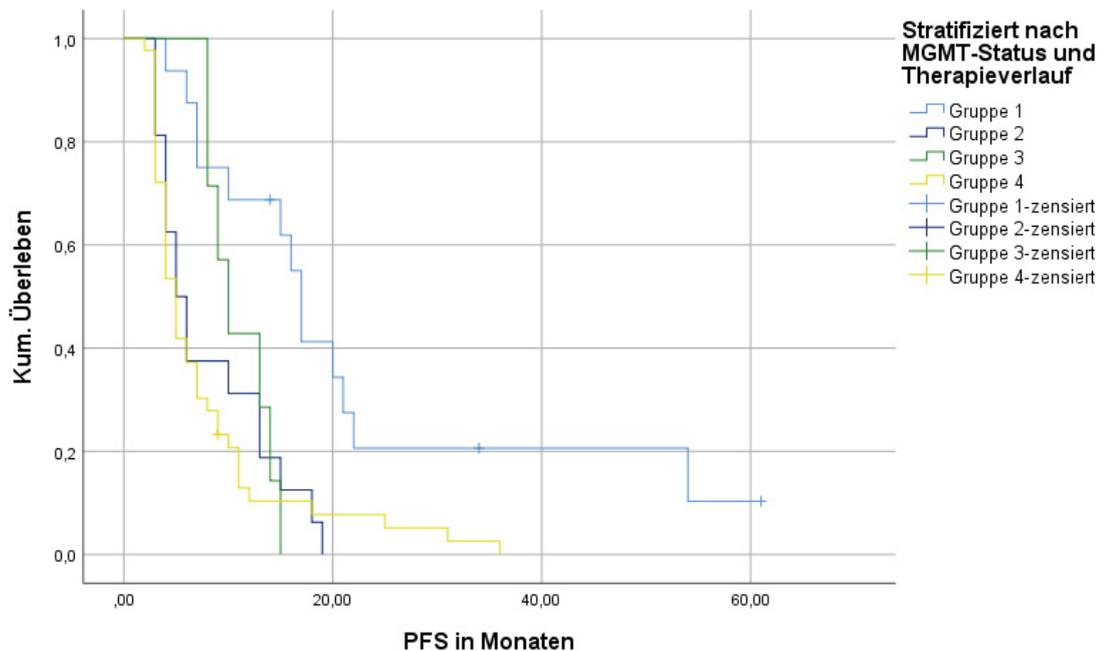


Abbildung 15: Einfluss des Verhaltens des Resttumors und des molekularen MGMT-Markers auf das rezidivfreie Überleben (PFS) in Monaten

Tabelle 13: Auswirkung des Verhaltens des Resttumorgewebes und des MGMT-Status auf das rezidivfreie Überleben (PFS) in Monaten

MGMT Status	Verlauf	Mittelwert (Monate)	Standardfehler	95% Konfidenzintervall	Median (Monate)	Standardfehler	95% Konfidenzintervall
Positiv (n=31)	TR (1)	22,78	4,80	13,37-32,21	17,00	0,93	15,19-18,81
	PD (2)	8,19	1,40	5,44-10,94	5,00	1,00	3,04-6,96
Negativ (n=50)	TR (3)	11,00	1,11	8,82-13,18	10,00	1,31	7,43-12,57
	PD (4)	7,78	1,19	5,45-10,10	5,00	0,50	4,03-5,98
Gesamt (n=81)		10,95	1,29	8,42-13,48	7,00	1,04	4,96-9,04

Dabei wurde eine Stratifizierung nach vier Gruppen vorgenommen, deren jeweiligen Zahl in Klammern in der Spalte des Verlaufs zu finden ist.

Um auch den Unterschied hinsichtlich des Sterberisikos zu erfassen, wurde im Folgenden eine Cox-Regression für das OS berechnet. Die Ergebnisse sind Tabelle 14 zu entnehmen. Patienten mit einem MGMT negativen Tumor besaßen demnach im Vergleich zu Patienten mit einem positiven Tumorrest ein um 72% erhöhtes Risiko an ihrem Tumorleiden zu versterben (Hazard Ratio: 1,72; 95%-KI: 0,99-2,99). Mit einem p-Wert von 0,055 ist dieser Unterschied knapp nicht signifikant, es kann aber von einem tendenziellen Einfluss ausgegangen werden. Kam es im Verlauf zu einem lokalen PD, so war das Risiko zu versterben

im Vergleich zu einem Patienten mit einem TR um das 1,15-fache erhöht (Hazard Ratio: 1,15; 95%-KI: 0,63-2,09).

Tabelle 14: Cox-Regression für das Gesamtüberleben (OS)

Variable	Anzahl (n)	Hazard Ratio (HR)	95%-KI	p-Wert
MGMT-Status				
Positiv *	31			
Negativ	50	1,72	0,99-2,99	0,055
Therapieverlauf				
TR*	23			
Lokaler PD	58	1,15	0,63-2,09	0,643

95%-KI: 95%-Konfidenzintervall für das Hazard Ratio; * Referenzgruppe; TR: Treatment Response; lokaler PD: lokaler Progress

3.6 Tumorwachstum

Gemäß der unter 2.2 erwähnten Einschlusskriterien wiesen alle (n=81) Patienten der Studienpopulation einen Tumorrest auf. Im Median lag dieser sowohl bei Patienten mit einem MGMT positiven als auch mit einem MGMT negativen Tumor bei 0,94 cm³ (Spannweite: 0,18-11,50). Über die Hälfte (66,7%) aller betroffenen Personen zeigten einen Restbefund mit einem Volumen kleiner 1,5 cm³. Wie aus Tabelle 15 ersichtlich, stellt sich die Verteilung innerhalb der Subgruppen weitestgehend ähnlich dar.

Tabelle 15: Postoperatives residuales Tumorgewebe

Variable	Ausprägung	Gesamte Population n=81 (%)	MGMT positiv n=31 (%)	MGMT negativ n=50 (%)
V_{Rest} in cm³	≤ 1,5 cm ³	54 (66,7%)	20 (64,5%)	34 (68,0%)
	> 1,5 cm ³	27 (33,3%)	11 (35,5%)	16 (32,0%)
	Median	0,94	0,94	0,94
	(Range)	(0,18-11,50)	(0,18-8,92)	(0,18-11,50)
	Mittelwert (SD)	1,63 (2,02)	1,68 (1,88)	1,61 (2,12)

für jeweils die gesamte Population, als auch gruppiert nach dem MGMT-Status. Dargestellt ist das Volumen des verbliebenen Tumoranteils (V_{Rest}) zum Zeitpunkt T0 (vgl. Kapitel 2.5)

Im Folgenden soll das Tumorwachstum näher betrachtet werden. Dabei ist hervorzuheben, dass lediglich das lokale Wachstum des Restbefundes innerhalb der verbliebenen Tumorkavität (< zwei Zentimeter) untersucht und anhand der unter 2.5 erwähnten Kriterien beurteilt wurde. Wie aus Kapitel 3.5 ersichtlich, zeigte sich gruppiert nach dem MGMT-Status ein signifikanter Unterschied im

Hinblick auf die rezidivfreie Überlebenszeit. Somit betrug das mediane PFS bei Patienten mit einem MGMT positiven Tumor 13 Monate. Im Vergleich dazu lag es im Falle eines negativen Tumorstatus bei 5 Monaten. Aufgrund der ungleichen Zeitspanne wurde zur Untersuchung des Wachstumsverhaltens das Tumolvolumen exemplarisch zu den aus den Tabellen 16 und 17 ersichtlichen Zeitpunkten verglichen.

Tabelle 16: Volumenverlauf des residualen Tumorgewebes MGMT positiver Tumore

Variable	Ausprägung	T0 n=31	T3 n=26	T6 n=20	T9 n=13
V_{Rest} MGMT positiv in cm³	Median	0,94	0,98	1,23	0,41
	(Range)	(0,18-8,92)	(0,17-10,4)	(0,21-10,75)	(0,18-5,60)
	Mittelwert (SD)	1,68 (1,88)	3,93 (10,4)	2,04 (2,58)	1,29 (1,6)

Erfasst wurden die unterschiedlichen Tumolvolumina postoperativ (T0), sowie nach 3 (T3), 6 (T6) und 9 (T9) Monaten (vgl. Kapitel 2.5). Die Anzahl der in die Berechnung eingegangenen Patienten ist jeweils in der ersten Spalte angegeben.

Tabelle 17: Volumenverlauf des residualen Tumorgewebes MGMT negativer Tumore

Variable	Ausprägung	T0 n=49	T3 n=34	T6 n=12	T9 n=13
V_{Rest} MGMT negativ in cm³	Median	0,94	1,43	1,75	1,23
	(Range)	(0,18-11,50)	(0,2-19,36)	(0,34-30,45)	(0,2-53,7)
	Mittelwert (SD)	1,61 (2,12)	3,95 (4,99)	4,4 (8,33)	6,38 (14,87)

Erfasst wurden die unterschiedlichen Tumolvolumina postoperativ (T0), sowie nach 3 (T3), 6 (T6) und 9 (T9) Monaten (vgl. Kapitel 2.5). Die Anzahl der in die Berechnung eingegangenen Patienten ist jeweils in der ersten Spalte angegeben.

Da die Kontrolle mittels MRT-Aufnahmen, je nach klinischer Symptomatik, nicht ausschließlich in einem Abstand von drei Monaten erfolgte, lag für die Berechnung zu jedem Messzeitpunkt eine unterschiedliche Anzahl an Patienten vor. Zudem führte ein Tumorrezidiv, *Lost to follow up* oder der tödliche Ausgang der Erkrankung zu einer weiteren Reduktion der Patientenzahl.

Lag zu dem untersuchten Zeitpunkt keine erneute Bildgebung seit Abschluss der Tumorresektion vor, so wurde das Volumen der nächsten stattgehabten Bildgebung im Folgemonat übernommen. Dies erfolgte ausschließlich bei Patienten mit einem stabilen Krankheitsverlauf, sodass lediglich von geringen Volumina Schwankungen auszugehen war. Zum Zeitpunkt T6 wurde bei 14

Patienten und zum Zeitpunkt T9 bei 19 Patienten die Volumina des Folgemonats übernommen.

Bei Betrachtung der in Tabelle 16 und 17 dargestellten Messwerte fällt auf, dass sowohl die medianen als auch die durchschnittlichen Tumorumfänge der Patienten mit einem MGMT negativen Tumor höher lagen. Mit einem p-Wert von 0,392, gemäß dem Mann-Whitney-U-Test, ist der Unterschied hinsichtlich der lokalen Tumorprogressvolumina in cm³ zwischen den beiden Patientengruppen als nicht signifikant zu werten.

Um zu überprüfen, ob es einen signifikanten Unterschied der durchschnittlichen residualen Tumorumfänge innerhalb einer Gruppe über den oben betrachteten Zeitraum gibt, wurde der Kruskal-Wallis Test für unabhängige Stichproben angewandt. Die aus Tabelle 18 zu entnehmenden p-Werte lassen darauf schließen, dass die deskriptiv beschriebene Volumenzunahme der Patienten mit einem MGMT negativen Resttumor eine statistische Signifikanz erreicht. Im Falle eines vorhandenen Methylierungsstatus sind die Unterschiede als nicht signifikant zu werten.

Tabelle 18: Kruskal-Wallis Test für eine Auswahl des Gesamtkollektivs

Volumen in cm ³			
MGMT-Status	Kruskal-Wallis H	df	Asymp. Sig.
positiv	1,32	3,00	0,724
negativ	7,97	3,00	0,047

Gruppenvariable: Zeitpunkt in Monaten

3.7 Auswirkung weiterer Einflussfaktoren

3.7.1 Einfluss des Alters

Wie unter Punkt 3.5 gezeigt werden konnte, hat der Prädiktor des positiven MGMT-Markers einen signifikanten Einfluss auf das Überleben von GBM Patienten. Im Folgenden wurde untersucht, ob es zudem einen Einfluss durch die geläufigen Parameter (vgl. Kapitel 1.1.7) gab.

Bei Betrachtung der Variable „Alter“ fiel auf, dass Patienten, die bei Erstdiagnose bereits das 60. Lebensjahr überschritten hatten, eine schlechtere Prognose

aufwiesen. So besaßen sie im Vergleich zu Patienten jüngeren Alters ein im Median um vier Monate geringeres OS (95%-KI: 6,15-13,85) und ein im Median um einen Monat geringeres PFS (95%-KI: 5,19-8,81). Dieser Unterschied konnte anhand der aus Tabelle 19 zu entnehmenden p-Werte als nicht signifikant eingestuft werden.

Tabelle 19: Einfluss der Variable Alter auf die Überlebenszeit des Studienkollektivs

Variable	Ausprägung	Anzahl (%)	PFS	95%-KI	OS	95%-KI
Alter bei Erstdiagnose (in Jahren)	≤ 60 Jahre	38 (46,9%)	8,00	3,47-12,53	14,00	12,66-15,34
	> 60 Jahre	43 (53,1%)	7,00	5,19-8,81	10,00	6,15-13,85
p-Wert			0,70	0,276		

Dargestellt ist die mediane rezidivfreie Überlebenszeit (PFS), das mediane Gesamtüberleben (OS) und das 95%-Konfidenzintervall (KI) des jeweiligen Medians in Monaten.

3.7.2 Einfluss des KPS-Index

Sowohl der KPS-Index bei Erstdiagnose als auch der KPS-Index postoperativ, zeigten keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben der Studienpopulation. Patienten mit einem medianen Index von 90% wiesen prä- wie auch postoperativ ein medianes OS von 13 Monaten (95%-KI: 11,75-14,25) und ein medianes PFS von 7 Monaten (95%-KI: 4,97-9,03) auf (vgl. Tabelle 20).

Tabelle 20: Einfluss der Variable KPS-Index auf die Überlebenszeit des Studienkollektivs

Variable	Median (Range)	PFS	95%-KI	OS	95%-KI
KPS-Index bei Erstdiagnose	90 (60-100)	7,00	4,97-9,03	13,00	11,75-14,25
p-Wert		0,386	0,055		
KPS-Index postoperativ	90 (70-100)	7,00	4,97-9,03	13,00	11,75-14,25
p-Wert		0,570	0,227		

Dargestellt ist die mediane rezidivfreie Überlebenszeit (PFS), das mediane Gesamtüberleben (OS) und das 95%-Konfidenzintervall (KI) des jeweiligen Medians in Monaten.

3.7.3 Einfluss des residualen Tumolvolumens

Im Folgenden wurde der Einfluss des verbliebenen Resttumorvolumens auf das primäre Outcome betrachtet. Dabei zeigten Patienten mit einem residualen Tumorgewebe größer 1,5 cm³, mit einem medianen OS von 10 Monaten (95%- KI: 9,00-11,00) und einem PFS von 5 Monaten (95%-KI: 3,09-6,91) eine kürzere ereignisfreie Zeit. Gemäß der aus Tabelle 21 ersichtlichen p-Werte war der Unterschied als nicht signifikant anzusehen.

Tabelle 21: Einfluss der Variable Restvolumen in cm³ auf die Überlebenszeit des Studienkollektivs

Variable	Median (Range)		PFS	95%-KI	OS	95%-KI
Restvolumen (in cm ³)	≤ 1,5 cm ³	54 (66,7%)	7,00	3,92-10,08	13,00	11,89-14,11
	> 1,5 cm ³	27 (33,3%)	5,00	3,09-6,91	10,00	9,00-11,00
p-Wert			0,845		0,633	

Dargestellt ist die mediane rezidivfreie Überlebenszeit (PFS), das mediane Gesamtüberleben (OS) und das 95%-Konfidenzintervall (KI) des jeweiligen Medians in Monaten.

4 Diskussion

Ziel dieser Arbeit war es, das Wachstumsverhalten des residualen Tumolvolumens in Abhängigkeit des vorliegenden MGMT-Status zu untersuchen. Wie die Entwicklung der letzten Jahre zeigen konnte, nehmen molekulare Marker einen zunehmend hohen Stellenwert in der Behandlung maligner Gliome ein (Louis et al., 2020). Im Falle eines positiven MGMT-Status wird ein besseres Ansprechen auf die adjuvante Radiochemotherapie und damit einhergehend ein längeres Überleben postuliert (Hegi et al., 2004, Thon et al., 2011, Huse and Aldape, 2014).

Als stärkster limitierender Einflussfaktor auf den weiteren Krankheitsverlauf wird bisher das Ausmaß der Tumorsektion angesehen. Da postoperativ verbliebenes Tumolvolumen mit einer Reduktion der Überlebenszeit einhergeht, gilt die aggressive Resektion des Tumors, teils auch über die KM-anreichernden Grenzen hinaus, als therapeutischer Goldstandard (Lacroix et al., 2001, Stummer et al., 2006, Sanai and Berger, 2008, Stummer et al., 2008, Brown et al., 2016). Dabei steht der Zugewinn an Lebenszeit einem erhöhten Risiko an permanenten neurologischen Defiziten gegenüber. Im Falle einer eloquenten Tumoralage wird daher der Verbleib von Resttumorgewebe in Kauf genommen (Wood et al., 1988, Stummer et al., 2000, Stummer et al., 2012, Chaichana et al., 2014).

Als zentrale Fragestellung dieser Arbeit galt es zu erörtern, ob ein vorteilhafter molekularer Tumorstatus den Nachteil einer inkompletten Resektion, aufgrund des besseren adjuvanten Therapieansprechens, ausgleichen kann. Dadurch erhoffen wir uns einen Beitrag zur therapeutischen Entscheidungsfindung, im Sinne der personalisierten Medizin, zu leisten und die Lebensqualität des Patienten durch Reduktion aggressiver operativer Eingriffe oder den Verzicht auf *second look* Operationen zu verbessern.

In der vorliegenden Arbeit wurde demnach eine Gruppierung der Patienten mit einem verbliebenen Resttumor nach ihrem jeweiligen Tumormethylierungsstatus vorgenommen. Um die oben genannte Hypothese zu beantworten wurde geschaut, ob sich der Tumorrest im Falle eines positiven MGMT-Status unter der adjuvanten Therapie kontrollieren ließ. Dabei wurde das Wachstum anhand der

unter Punkt 1.1.5.2 beschriebenen RANO-Kriterien bewertet. Im Folgenden werden die gewonnenen Studienergebnisse kurz dargestellt:

- 1) es bestand ein hoch-signifikanter Zusammenhang zwischen dem MGMT-Status und dem Therapieverlauf,
- 2) Patienten mit einem MGMT positiven Resttumor wiesen ein häufigeres Therapieansprechen (TR) und ein geringeres lokales Tumorwachstum (PD) auf,
- 3) Patienten mit einem MGMT negativen Resttumor zeigten doppelt so häufig einen Rückfall in Form eines lokalen Tumorrezidivs (PD),
- 4) der Überlebensvorteil der Patienten mit einem MGMT positiven Resttumor erwies sich als signifikant,
- 5) es bestand ein im Trend höheres Sterberisiko bei fehlender Tumormethylierung,
- 6) das längste Überleben lag bei Patienten mit einem MGMT positiven Tumorrest und einem Therapieansprechen vor,
- 7) im Falle eines Tumorwachstums bestand kein wesentlicher Unterschied hinsichtlich des klinischen Status zwischen Patienten mit einem MGMT positiven oder MGMT negativen Resttumor.

Im Folgenden wurden oben genannte Hauptaussagen mit der aktuellen Literatur verglichen und diskutiert. Besonderes Augenmerk wurde dabei auf die Unterschiede hinsichtlich komplett resezierter Patienten gelegt, um zu überprüfen, ob die komplette Resektion weiterhin als primäres neurochirurgisches Ziel anzusehen ist (vgl. Punkt 4 in Kapitel 1.4).

4.1 Einfluss der adjuvanten Therapie auf das lokale Tumorwachstum

Das vorrangige Ziel in der Therapie maligner Gliome ist die vollständige Entfernung der KM-aufnehmenden Tumoranteile. Gelingt diese nicht, so wird versucht mittels der adjuvanten Radiochemotherapie gemäß dem EORTC 26981/22981 NCIC CE3 Protokoll, einem erneuten Tumorwachstum vorzubeugen (Thon et al., 2011). Dennoch erkrankt die Mehrzahl der GBM Patienten im Verlauf ihrer Erkrankung an einem Tumorrezidiv (Stupp et al., 2017). In dem von uns untersuchten Studienkollektiv war bei 58 (71,6%) Patienten, zum

Zeitpunkt des Studienendes, eine Volumenzunahme des residualen Tumorgewebes (PD) zu beobachten. Bei den verbliebenen 23 (28,4%) Patienten wurde der Verlauf anhand der unter Punkt 2.5 aufgelisteten Kriterien als Therapieansprechen (TR) gewertet. Zum Zeitpunkt des Studienschlusses waren 4 der 23 Patienten noch am Leben. Da sie zu diesem Zeitpunkt ein stabiles Tumolvolumen aufwiesen, wurde ihr Krankheitsverlauf ebenfalls als TR gewertet. Kritisch anzumerken ist hierbei, dass somit eine Überschätzung stattgefunden haben kann, falls es nach Studienschluss zu einem Rezidiv kam.

Im Falle einer vorliegenden MGMT Promotor Methylierung konnte in der vorliegenden Arbeit für die Subgruppe der teilresezierten Patienten ein häufigeres Therapieansprechen (51,6% vs. 14,0%) auf die adjuvante Radiochemotherapie und ein geringeres lokales Tumorwachstum (48,4% vs. 86,0%) nachgewiesen werden. Diese Beobachtung deckt sich mit den Angaben der Literatur (Thon et al., 2011, Rapp et al., 2017).

In einer Studie von Thon et. al. konnte diese Beobachtung auch für die Subgruppe nicht operierter Glioblastompatienten bestätigt werden. Patienten dieses Studienkollektivs wurden nach erfolgter stereotaktischer Biopsie analog dem Stupp-Schema behandelt. Bei vorliegender Methylierung kam es in 93,3% der Fälle zu einem TR (nach Macdonald Kriterien) (Thon et al., 2011). Verglichen mit unserem Studienkollektiv besaßen die Patienten mit 38,8 ml ein geringeres Tumorausgangsvolumen. Das höhere Therapieansprechen kann unter anderem dadurch begründet sein, dass es bedingt durch die Anwendung der Macdonald Kriterien zu einer späteren Diagnosestellung des Tumorprogresses kam.

Unter Wertung der in dieser prospektiven Studie und der von uns erhobenen Ergebnisse, kann der Zusammenhang zwischen dem molekularen MGMT-Status und dem weiteren Therapieverlauf als hoch-signifikant ($p=0,001$) angesehen werden.

Die Anzahl der zum Vergleich herangezogenen Studien ist begrenzt, da im Falle einer inkompletten Tumorentfernung in den meisten Studien keine standardisierte Erfassung des verbliebenen residualen Tumolvolumens erfolgte. Demnach wurde auch auf eine genaue Betrachtung des Resttumorverhaltens unter adjuvanter Therapie verzichtet.

In der von uns erhobenen Auswertung erfolgte zudem die Analyse des verbliebenen Tumorzvolumens zu mehreren Zeitpunkten. Bei gleichen Ausgangsbedingungen (medianen postoperativen Tumorzvolumina) wiesen Patienten mit einem MGMT negativen Tumor im zeitlichen Verlauf ein größeres medianes Tumorzwachstum auf, ohne dass eine statistische Signifikanz erreicht wurde. Ob dies durch die prozentual höhere Rezidivrate beeinflusst wurde, ließe sich letzten Endes nur mittels einer größeren Patientenzahl überprüfen.

Die Volumenangabe im Falle eines lokalen Tumorzwachstums, sowie die Stratifizierung anhand des vorliegenden MGMT-Status wurde in der vergleichenden Literatur nicht vorgenommen. Wie Brandes et al. jedoch zeigen konnten, kam es bei einer vorliegenden Promotor Methylierung zu einem vermehrten Auftreten eines isoliert distanten Tumorzprogresses und damit zu einer lokalen Kontrolle des Primärbefundes (Brandes et al., 2009).

4.2 Überlebensdaten im Vergleich

Als entscheidendes Ziel in der Glioblastomtherapie wird die Verlängerung der ereignisfreien Zeit (PFS) und des Gesamtüberlebens (OS) angesehen. Wie in vorangegangenen Kapiteln beschrieben, nehmen bestimmte Faktoren einen wesentlichen Einfluss auf diese sogenannten primären Outcome-Parameter. Ein signifikant besseres Ansprechen auf die adjuvante Radiochemotherapie und ein damit längeres Überleben wird bei einer vorliegenden MGMT Promotor Methylierung postuliert (Esteller et al., 2000, Hegi et al., 2004, Hegi et al., 2005, Felsberg et al., 2009, Stupp et al., 2009, Thon et al., 2011). Diese Beobachtung deckt sich mit den Ergebnissen unserer Studie. So zeigte sich sowohl für das PFS ($p=0,003$) als auch für das OS ($p=0,009$) ein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten mit einem MGMT positiven und MGMT negativen Resttumorgewebe. Im Falle einer vorliegenden Promotor Methylierung konnte demnach ein längeres Überleben beobachtet werden (mOS: 16 M vs. 12 M; mPFS: 13 M vs. 5 M). Ein Vergleich mit den Überlebensdaten einer Auswahl relevanter Studien ist Tabelle 22 auf Seite 55 zu entnehmen. Um Interpretationsprobleme zu vermeiden, wurde zudem Bezug auf die unterschiedlichen Studiendesigns genommen. Es wurden lediglich die

Überlebensdaten teilresezierter Patienten aufgegriffen und abhängig von ihrem molekularen Tumorstatus dargestellt.

Auch bei der Betrachtung des Risikoverhältnisses zeigte sich uns eine Überlegenheit zugunsten der Gruppe mit einem MGMT positiven Tumorgewebe. Demnach besaßen Patienten mit einem MGMT negativen Tumorstatus ein um 72% höheres Risiko, im Verlauf an ihrem Tumorleiden zu versterben (HR: 1,72; $p=0,055$). In der zum Vergleich herangezogenen Studie von Bette et al. konnte ebenfalls ein höheres Sterberisiko, im Falle einer ausbleibenden Promotor Methylierung, beobachtet werden (HR: 1,6392; $p=0,0132$) (Bette et al., 2018). In dem von uns untersuchten Studienkollektiv wies die Gruppe mit einer fehlenden Tumormethylierung ein um 40% höheres Risiko auf, an einem lokalen Tumorprogress (PD) zu erkranken (HR: 1,40; $p=0,212$). Dies deckt sich mit den Ergebnissen vorangegangener Studien (Hegi et al., 2005, Gessler et al., 2018).

Tabelle 22: Übersicht der Überlebensdaten einer Auswahl relevanter Studien im Vergleich zu der vorliegenden Arbeit

Studien	Jahr	Design	Patienten (n)	Patientenkollektiv	WHO	Definition lokales Rezidiv	MGMT Testing Assay	Teilresektion						
								MGMT/Gesamt	pMGMT	nMGMT	pMGMT	mPFS in Monaten	mOS in Monaten	
Felsberg et al.	2009	Translational	67	near complete resection < 5 ml vs. Teilresektion	2007	Macdonald	MSP	66/67	n.a.	n.a.	5,56	2,72	16,4	13,35
Stummer et al.	2012	Prospektiv	143	R0 vs. Teilresektion ($\leq 1,5 \text{ cm}^3$, $> 1,5 \text{ cm}^3$)	2007	RECIST	MSP	79/143	50 (36,75%)	n.a.	n.a.	n.a.	In etwa: 20,5*	13,9
Kreth et al.	2013	Prospektiv	345	R0 vs. Teilresektion vs. Biopsie	2007	Macdonald	MSP	94/345	46 (48,9%)	48 (51,1%)	9,0	6,8	24,4	12,6
Rapp et al.	2017	Retrospektiv	97	R0 vs. Teilresektion	2007	Histologischer Befund	MSP	17/97	2 (11,76%)	15 (88,24%)	25,0	5,0	16,0	13,0
Gessler et al.	2019	Prospektiv	175	R0 vs. Teilresektion	2016	RANO	MSP	71/175	n.a.	n.a.	8,4	8,8	17,1	12,9
Unsere Studie	2020	Retrospektiv	81	Teilresektion	2016	RANO, ^{18}F -FET-PET, Histologischer Befund	MSP	81/81	30 (38,27%)	51 (61,73%)	13,0	5,0	16,0	12,0

Die dargestellte Studienlage erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Um eine Vergleichbarkeit zu den von uns erhobenen Ergebnissen herzustellen, wurden ausschließlich Studien ausgewählt, in denen sowohl eine Stratifizierung teilresezierter GBM Patienten nach ihrem MGMT-Tumorstatus als auch die adjuvante Therapie, gemäß dem Stupp-Regime erfolgte. pMGMT=MGMT positiv; nMGMT=MGMT negativ; R0=komplette Resektion; m=Median; n.a.=nicht angegeben; * Grafische Bestimmung anhand der zugehörigen Kaplan-Meier-Kurve.

In keiner der Vergleichsstudien fand eine Stratifizierung hinsichtlich dem molekularen Tumorstatus verbunden mit einem Therapieansprechen statt. Die vorliegenden Ergebnisse der Kaplan-Meier-Analyse wiesen auch für die Betrachtung dieser Subgruppen einen signifikanten Unterschied sowohl zwischen dem PFS ($p=0,001$) als auch dem OS ($p=0,029$) auf. Im Folgenden wird das mediane OS in absteigender Tendenz in Bezug auf die in Kapitel 3.5 beschriebenen Gruppen dargestellt: pMGMT/TR: 17,0 M > pMGMT/PD: 13,0 M > nMGMT/PD: 13,0 M > nMGMT/TR: 10,0 M. Kam es während des Behandlungsverlaufes zu einem erneuten Tumorwachstum, so lebten Patienten mit einem MGMT positiven Tumor (pMGMT/PD) im Durchschnitt 2,39 Monate länger als diejenigen ohne vorhandene Tumormethylierung (nMGMT/PD). Vergleicht man dagegen das mediane PFS der genannten Gruppen, so ergab sich folgende Anordnung: pMGMT/TR: 17,0 M > nMGMT/TR > 10,0 M > pMGMT/PD: 5,0 M > nMGMT/PD: 5,0 M. Im Durchschnitt trat ein lokaler Progress bei Patienten mit einem MGMT positiven Tumor (pMGMT/PD) etwa einen halben Monat (0,41 M) später als bei Patienten mit einem MGMT negativen Tumor (nMGMT/PD) auf. Bei Betrachtung der rezidivfreien Überlebenszeit (PFS) scheint demnach vor allem das Verhalten des Resttumorgewebes und weniger der MGMT-Status einen Überlebensvorteil darzustellen. Als Erklärung für dieses vermeintlich gegenläufige Ergebnis kann die sogenannte „Grauzone“ herangezogen werden. Diese deutet darauf hin, dass eine Untergruppe von Patienten mit einer „Zwischenmethylierung“ existiert, die sich anhand ihres pathologischen Befundes nicht klar einer der beiden Gruppen zuordnen lässt. Da dennoch eine Einteilung vorgenommen wird kann dies zur Folge haben, dass einige Patienten mit MGMT-methylierten Tumoren kein Ansprechen auf TMZ zeigen, während MGMT negative Patienten von der Behandlung profitieren (Hegi et al., 2019, Tzaridis et al., 2021).

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass eine vorhandene MGMT-Promotor Methylierung einen prognostisch günstigen Einfluss auf das Überleben teilresezierter GBM Patienten ausübt. Ob aber ein positiver MGMT-Status in Verbindung mit einer adjuvanten Therapie, gemäß dem EORTC 26981/22981 NCIC CE3 Protokoll, den Nachteil einer inkompletten Tumorentfernung ausgleichen kann, soll im Folgenden diskutiert werden. Dafür wurden zum

Vergleich die Überlebensdaten komplett resezierter GBM Patienten herangezogen. Eine vorangegangene Studie unserer Forschungsgruppe eignete sich diesbezüglich besonders gut, da sie nahezu identische Einschlusskriterien aufwies. Bezogen auf das mediane OS konnte ebenfalls ein Überlebensvorteil unter den MGMT positiven R0 resezierten Patienten beobachtet werden (mOS: 21,0 M vs. 19,0 M). Das mediane PFS betrug für beide Gruppen 9,0 Monate (Rapp et al., 2017). Auch in einer Studie von Gessler et al. wiesen Patienten nach kompletter Tumorresektion mit einer vorliegenden Promotor Methylierung ein längeres Überleben auf (mOS: 27,7 M vs. 17,8 M; mPFS: 13,1 M vs. 9,0 M) (Gessler et al., 2018). Gleiches galt für das Studienkollektiv einer Publikation von Kreth et al. (mOS: 33,2 M vs. 14,4 M; mPFS: 15,0 M vs. 5,7 M) (Kreth et al., 2013).

Bei genauer Betrachtung des PFS fällt auf, dass unsere Patienten trotz des verbliebenen Tumorrests eine im Median vergleichbare rezidivfreie Überlebenszeit aufweisen (mPFS: 13,0 M vs. 5,0 M). Diese Beobachtung konnte für das Gesamtüberleben (OS) nicht bestätigt werden. Mit einem medianen OS von 13 Monaten (MGMT positiv: 16,0 M vs. MGMT negativ: 12,0 M) verstarben Probanden unseres Studienkollektivs deutlich früher als die komplett resezierten Patienten der zum Vergleich herangezogenen Studien (Kreth et al., 2013, Rapp et al., 2017, Gessler et al., 2018).

4.3 Klinischer Zustand im Vergleich

Als gängiges Medium, um den Allgemeinzustand des Patienten im Krankheitsverlauf zu erfassen, eignet sich die *Karnofsky Performance Status Scale* (Yates et al., 1980). Kommt es zu einer Abnahme des KPS-Index, so ist der behandelnde Arzt dazu angehalten, ein erneutes Tumorwachstum auszuschließen. Die Aufrechterhaltung eines guten Allgemeinzustandes ist daher, neben der Kontrolle des Tumorleidens, ein vorrangiges Ziel in der Therapie von GBM Patienten. Demnach sollte in dreimonatigen Abständen sowohl eine radiologische Tumorkontrolle als auch die klinische Untersuchung des Patienten erfolgen (Wen et al., 2010).

In dem von uns untersuchten Studienkollektiv wiesen Patienten sowohl prä- und postoperativ als auch im Falle eines lokalen Tumorwachstums einen guten

klinischen Allgemeinzustand auf. So lag der KPS-Index im Median bei 90%. Gruppiert nach dem MGMT-Status ergaben sich diesbezüglich keine wesentlichen Unterschiede. Als Grund dafür kann die Auswahl des Studienkollektivs herangeführt werden, da ein guter klinischer Zustand als Voraussetzung für eine Tumorresektion angesehen wird. Zudem wurden 75 (92,6%) der Patienten unter Zuhilfenahme des intraoperativen Monitorings und/oder im Wachzustand operiert. Beide Techniken tragen dazu bei, neurologische Defizite postoperativ zu minimieren.

Laut Angaben der aktuellen Literatur, geht das Auftreten eines erneuten Tumorwachstums vornehmlich mit einer Reduktion des Allgemeinzustandes einher (Omuro, 2013). Eine Gruppierung anhand des MGMT-Status wurde in der vergleichenden Literatur nicht vorgenommen.

4.4 Weitere Einflussfaktoren im Vergleich

Als wichtiger prognostischer Faktor in der Behandlung maligner Gliome wird die MGMT Promotor Methylierung angesehen (Esteller et al., 2000, Hegi et al., 2004, Hegi et al., 2005, Felsberg et al., 2009, Stupp et al., 2009, Thon et al., 2011). Das auch weitere Variablen einen entscheidenden Einfluss auf den Therapieverlauf haben, konnte unter anderem in einer Studie von Hegi et al. gezeigt werden. Denn obwohl bei vorliegender Methylierung ein besseres Therapieansprechen auf TMZ postuliert wird, war in den ersten neun Monaten der Nachbeobachtung kein wesentlicher Unterschied zwischen den Überlebenskurven der unterschiedlichen Therapiegruppen auszumachen (Hegi et al., 2005). Hinzu kommt, dass auch bei MGMT negativen Patienten ein Langzeitüberleben beobachtet werden konnte (Krex et al., 2007). Als weitere Prognose bestimmende Faktoren werden das Alter bei Erstdiagnose, der Allgemeinzustand des Patienten, die genaue Tumorlokalisation sowie das prä- und postoperative Tumolvolumen deklariert (Kreth et al., 2013, Stupp et al., 2014).

In der von uns erhobenen Studie zeigten Patienten ≤ 60 Jahre, mit einem medianen KPS-Index von 90% und mit einem Tumorrest $\leq 1,5 \text{ cm}^3$ einen Überlebensvorteil, ohne das eine statistische Signifikanz vorlag. Das es sich bei dem beschriebenen Zusammenhang nicht um einen reinen Zufall handelte, ist dadurch zu belegen, dass sich folgende Beobachtungen auch aus weiteren

Publikationen ableiten lassen (Krex et al., 2007, Gessler et al., 2018, Bette et al., 2018).

Im Gegensatz zu der uns vorliegenden Arbeit konnte in vorausgegangenen Studien ein signifikanter Zusammenhang zwischen einem kleinen residualen Tumolvolumen und einem längeren Überleben beobachtet werden (Wood et al., 1988, Stummer et al., 2012, Chaichana et al., 2014, Bette et al., 2018). Wie bereits unter Punkt 2.5 beschrieben, nahmen wir neben der konkreten Messung des verbliebenen Tumorrests, analog der Studie von Stummer et al., eine Unterteilung in größer oder kleiner $1,5 \text{ cm}^3$ vor (Stummer et al., 2012). Verglichen mit den Daten der Publikation von Stummer et al. zeigte sich unser Studienkollektiv nachteilig hinsichtlich der Überlebenszeiten. Mit einer Tumorgröße von $0-1,5 \text{ cm}^3$ betrug das mOS unserer Patienten 13,0 M (vs. 16,9 M), mit einem Volumen größer $1,5 \text{ cm}^3$ lag es bei 10,0 M (vs. 13,9 M). Das mPFS für die Gruppe mit einem Resttumor kleiner $1,5 \text{ cm}^3$ lag bei 7,0 M (vs. 13,5 M), bei größer $1,5 \text{ cm}^3$ betrug es 5,0 M (vs. 8 M) (Stummer et al., 2012).

4.5 Stärken und Limitationen der Studie

Besonders hervorzuheben sind die engen Einschlusskriterien und das damit einhergehende homogene hochselektive Patientenkollektiv. Es fehlten demzufolge keine Daten, was als eine weitere Stärke der vorliegenden Studie angesehen werden kann. Die zugrundeliegende Idee war, bei gleicher Primärtherapie, die sich im Verlauf ergebenden Unterschiede in Hinblick auf die beiden MGMT-Gruppen zu analysieren. Aufgrund des langen Beobachtungszeitraumes (Januar 2010 bis Dezember 2018) konnte bei der Mehrheit des Studienkollektivs der gesamte Krankheitsverlauf erfasst werden. Dies wiederum spiegelte sich in einer geringen Anzahl notwendiger Zensuren in der Überlebenszeitanalyse wider.

Betrachtet man den MGMT-Status, so besaßen 38,3% der Patienten unseres Studienkollektivs einen Tumor mit einer vorhandenen Methylierung, bei 61,7% lag ein negativer MGMT-Status vor. Diese Beobachtung deckt sich mit den Angaben der Literatur (Esteller et al., 2000, Hegi et al., 2004, Stummer et al., 2012). Hervorgehoben werden kann zudem, dass alle molekulargenetischen Befunde histologisch gesichert wurden und gemäß dem gängigen Verfahren der

MSP der jeweilige MGMT-Status bestimmt wurde (Felsberg et al., 2009, Mansouri et al., 2019).

Als eine weitere Stärke kann die Bestimmung des Tumorrezidivs durch mehr als ein diagnostisches Verfahren angesehen werden. Neben den geläufigen RANO-Kriterien erfolgte bei 43,1% der Patienten die Sicherung eines erneuten Tumorwachstums zusätzlich durch eine histologische Bestimmung im Rahmen einer erneuten Resektion, bei 15,5% wurde dagegen ergänzend eine ¹⁸F-FET-PET-Untersuchung durchgeführt.

Bei dem Vergleich mit anderen Studien ist zu beachten, dass je nach Testverfahren ein unterschiedlicher Cut-Off Wert, hinsichtlich der Differenzierung MGMT positiver und negativer Tumore, diskutiert wird (Mansouri et al., 2019). Bei 25 (30,86%) unserer Patienten konnte durch Resektion des lokalen Tumorrezidivs eine Verifizierung des molekularen Befundes erfolgen. Ein stabiler MGMT-Status zeigte sich uns in allen (100%) dieser 25 Patienten. Im Kontext der aktuellen Literatur ist von einer eingeschränkten Reliabilität des berichteten Prozentsatzes auszugehen. In einer Studie von Brandes et al. erfolgte die wiederholte Sicherung des molekularen Tumorstatus durch eine Rezidiv Operation bei 108 der insgesamt 295 eingeschlossenen Glioblastom Patienten. In 75% der Fälle konnte ein stabiler MGMT-Methylierungsstatus nachgewiesen werden (Brandes et al., 2017). Ein ähnlicher Prozentsatz ist der Studie von Feldheim et al. zu entnehmen. Dort zeigten 115 (24,0%) der insgesamt 476 analysierten Patienten eine Änderung der MGMT Promotor Methylierung im Krankheitsverlauf (Feldheim et al., 2019). Es kann somit nicht ausgeschlossen werden, dass es in der vorliegenden Auswertung bei den restlichen 56 (69,14%) Patienten zu einer Änderung des MGMT-Status im Therapieverlauf kam. Für eine validere Aussage wäre eine höhere Anzahl histologisch gesicherter Rezidiv Befunde wünschenswert.

Weitere Einschränkungen der vorliegenden Arbeit ergaben sich unter anderem durch den retrospektiven Charakter der Studie. Eine Vielzahl an Patienten erfüllte demnach nicht die vorliegenden Einschlusskriterien (vgl. Abbildung 8, Kapitel 3.1) und musste so von der weiteren Auswertung ausgeschlossen werden. Das daraus resultierende Patientenkollektiv mit einer Anzahl von 81 Probanden ist als

eher niedrig anzusehen. Dies erschwert die Übertragung der von uns erhobenen Resultate auf die Allgemeinheit. Kritisch anzumerken ist, dass demzufolge auch die Patientenanzahl der MGMT-Subgruppen als gering einzuschätzen ist und die Analyse dieser somit an statistischer Power verliert.

Da sowohl die Erhebung des jeweiligen KPS-Index als auch die Interpretation der unterschiedlichen MRT-Befunde zu den vorgesehenen Kontrollen durch unterschiedliche Ärzte erfolgte, kann hier von einer Interobserver-Variabilität ausgegangen werden (Provenzale and Mancini, 2012). Bei der Berechnung der Tumervolumina ist zudem zu beachten, dass Ungenauigkeiten aufgrund der manuellen Messung nicht auszuschließen sind, was in einer Über- oder Unterschätzung der ermittelten Werte resultieren kann. Eine händische Auswertung wurde auch in vorangegangenen Studien vorgenommen (Stummer et al., 2008, Chaichana et al., 2014, Bette et al., 2018). Demgegenüber kann die 3D-Segmentierung als präzisere Methode angesehen werden (Henker et al., 2017). Bei der Diagnosestellung eines erneuten Tumorwachstums wurden in der vorliegenden Arbeit die T2/FLAIR-Sequenzen nicht berücksichtigt, da die Volumenzunahme des Restbefundes und nicht des peritumoralen Ödems im Vordergrund stand.

Als eine Stärke dieser Arbeit wurde der lange Beobachtungszeitraum und die damit einhergehende Erfassung des Todeszeitpunktes genannt. Einschränkend ist zu erwähnen, dass eine Unterschätzung der Überlebenszeit durch verschiedene Einflussfaktoren nicht ausgeschlossen werden kann. So war bei 28 unserer Patienten das genaue Sterbedatum nicht ermittelbar, weshalb die letzte ärztliche Konsultation, vorausgesetzt diese lag mindestens zwei Jahre zurück, als primärer Endpunkt angenommen wurde. Da im Fokus unserer Arbeit die Betrachtung des residualen Tumorgewebes und dessen Wachstumsverhalten stand, wurde eine Dokumentation eines distanten Tumorprogresses nicht vorgenommen. Auch der Einfluss der *second line* Therapie auf das OS wird in der aktuellen Literatur kontrovers diskutiert. Da für ein erneutes Tumorwachstum kein einheitliches Therapieregime existiert, ist es schwierig eine prognostische Einschätzung auf das Gesamtüberleben vorzunehmen (Stummer et al., 2008). Zusammenfassend ist somit mit einem Einfluss durch die oben genannten Störfaktoren auf die Überlebenszeitanalyse auszugehen.

4.6 Ausblick

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die vollständige Tumorentfernung weiterhin als das primäre Ziel in der Behandlung von GBM Patienten angesehen werden sollte. Die Kontrolle des Resektionserfolges kann dabei zum einen unmittelbar durch den Operateur und zum anderen durch die intra- und postoperative MRT-Kontrolle eingeschätzt werden. Wie aus einer Studie von Albert et al. hervorgeht, kommt es bei der Beurteilung durch den behandelnden Neurochirurgen häufig zu einer Überschätzung des Resektionserfolges (Albert et al., 1994). Es kann daher der Fall eintreten, dass der Operateur von einer vollständigen Entfernung des malignen Gewebes ausgeht, was sich in der sich anschließenden Bildgebung nicht bewahrheitet. Je nach Lage des Tumors und weiteren patientenbezogenen Faktoren ist die Notwendigkeit und Möglichkeit einer *second look* Operation individuell zu diskutieren. Dagegen kann auch schon während der Operation eine Schonung eloquent gelegener Areale vorgenommen werden. Wie anhand mehrerer Studien gezeigt werden konnte, geht die inkomplette Tumorentfernung mit einer Reduktion an Überlebenszeit einher (Stummer et al., 2000, Stummer et al., 2008). Von entscheidender Bedeutung für den behandelnden Arzt ist daher, das bestmögliche Gleichgewicht zwischen der Radikalität der Operation und weiteren Einschnitten in die Lebensqualität des Patienten zu erreichen. In Zeiten der personalisierten Medizin müssen Neuroonkologen die Patienten und deren Angehörige gründlich über Vor- und Nachteile des Resttumorvolumens gegenüber möglichen neurologischen Defiziten im Falle einer vollständigen Tumorresektion, insbesondere bei eloquenter Tumorlage, aufklären.

In den letzten Jahren konnten zunehmend weitere Faktoren in diesen wichtigen Entscheidungsprozess einbezogen werden. Einen übergeordneten Stellenwert wird dabei den molekularen Tumormarken zugerechnet. Die Tragweite lässt sich unter anderem dadurch ablesen, dass es 2016 zu einer Änderung der WHO-Klassifikation maligner Gliome kam (Louis et al., 2016). Aufgrund neuer molekularer Daten und deren klinischen Relevanz läuft derzeit eine Überarbeitung der bestehenden WHO-Klassifikation. Die Veröffentlichung einer neuen Version ist dieses Jahr geplant (Louis et al., 2020).

Es ist somit anzunehmen, dass sich in den kommenden Jahren eine weitere Entwicklung hin zu einer personalisierten Medizin zeigen wird. Ein Beispiel dafür stellt eine Studie von Molinaro et. al dar, in welcher erstmals eine alternative Behandlungsstrategie für jüngere Patienten (< 65 Jahre) mit einem IDH Wildtyp Glioblastom beschrieben wurde. Demnach führte neben der Entfernung der KM-anreichernden Tumoranteile auch die Entfernung nicht KM-anreichernder Tumoranteile zu einem signifikanten Überlebensvorteil (Molinaro et al., 2020).

Das der molekulare Tumorstatus auch auf das Wachstumsverhalten des verbliebenen Tumorrests einen entscheidenden Einfluss nimmt, konnte in der vorliegenden Arbeit gezeigt werden. Um eine Übertragbarkeit auf die Allgemeinheit zu erreichen und als fester Bestandteil in die Entscheidung des behandelnden Arztes einzufließen, sollte eine Untersuchung des erwähnten Sachverhaltes in weiteren Studien erfolgen.

Ein vorrangiges Ziel weiterer Studien sollte daher sein, das Verhalten des residualen Tumorzvolumens in Abhängigkeit ihrer molekulargenetischen Eigenschaften zu untersuchen, um im Sinne einer personalisierten Medizin eine Verbesserung der Lebensqualität für Patienten mit einem MGMT methylierten Tumor und alternative Strategien für jene mit einem negativen MGMT-Marker zu entwickeln.

5 Schlussfolgerung

Unsere Ergebnisse unterstützen die Erkenntnis, dass eine vorliegende MGMT Promotor Methylierung einen prognostisch günstigen Einfluss auf das Überleben von GBM Patienten darstellt. Zudem war im Falle eines positiven MGMT-Status ein signifikant häufigeres Therapieansprechen und seltener ein Wachstum des verbliebenen Tumorrests zu beobachten. Vergleicht man die von uns erhobenen Daten mit der aktuellen Studienlage (Kreth et al., 2013, Rapp et al., 2017, Gessler et al., 2018), so lag sowohl ein längeres PFS als auch ein längeres OS im Falle einer vollständigen Tumorentfernung vor.

Schlussendlich konnte der Nachteil einer inkompletten Tumorsektion, auch bei günstiger Konstellation der molekularen Marker, nicht durch die adjuvante Therapie, gemäß dem EORTC 26981/22981 NCIC CE3 Protokoll, ausgeglichen werden und die komplette Entfernung KM-aufnehmender Tumoranteile, unter Erhaltung der Lebensqualität, sollte weiterhin als primäres neurochirurgisches Ziel angesehen werden. Das die vollständige Resektion, unabhängig von dem molekularen Status, weiterhin als Goldstandard gelten sollte, kann ebenfalls einer Studie von Molinaro et al. entnommen werden (Molinaro et al., 2020).

Gelingt diese nicht, so konnte anhand der vorliegenden Arbeit die Bedeutsamkeit der Erfassung des verbliebenen Tumorrests gezeigt werden.

6 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Vereinfachter Algorithmus zur Klassifikation diffuser Gliome	4
Abbildung 2: Auswirkung der MGMT Promotor Methylierung	7
Abbildung 3: MRT-Bildgebung eines im Temporallappen liegenden Glioblastoms	8
Abbildung 4: Therapiekonzept bei neudiagnostizierten Glioblastompatienten	12
Abbildung 5: EORTC 26981/22981 NCIC CE3 Therapieregime	16
Abbildung 6: Darstellung der Entwicklung einer Pseudoprogression anhand von MRT- und ¹⁸ F-FET-PET Aufnahmen	19
Abbildung 7: MRT-Messzeitpunkte während des Therapieverlaufes	26
Abbildung 8: Darstellung der Patientenrekrutierung anhand eines Flussdiagrammes.....	31
Abbildung 9: Präoperatives Tumolvolumen in cm ³	35
Abbildung 10: Verhalten des Resttumorgewebes zum Zeitpunkt des Studienendes	37
Abbildung 11: Sicherung eines lokalen Tumorprogresses (PD).....	39
Abbildung 12: Einfluss des MGMT-Status auf das Gesamtüberleben (OS) in Monaten	40
Abbildung 13: Einfluss des MGMT-Status auf das progressionsfreie Überleben (PFS) in Monaten	41
Abbildung 14: Einfluss des Verhaltens des Resttumors und des molekularen MGMT-Markers auf das Gesamtüberleben (OS) in Monaten	43
Abbildung 15: Einfluss des Verhaltens des Resttumors und des molekularen MGMT-Markers auf das rezidivfreie Überleben (PFS) in Monaten	44

7 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Verlaufsbeurteilung hochmaligner Gliome anhand der RANO-Kriterien	11
Tabelle 2:	Erhobene Variablen mit ihren jeweiligen Ausprägungen.....	23
Tabelle 3:	Karnofsky Performance Status Scale	25
Tabelle 4:	Scoring der erhobenen Messzeitpunkte.....	26
Tabelle 5:	Patientencharakteristika.....	33
Tabelle 6:	Klinischer Zustand bei Eintritt eines lokalen Progresses (PD) ..	34
Tabelle 7:	Tumorcharakteristika	36
Tabelle 8:	Therapieverlauf zum Zeitpunkt des Studienendes	37
Tabelle 9:	Sicherung des jeweiligen Therapieverlaufes anhand der unter Punkt 2.5 beschriebenen Diagnosekriterien	38
Tabelle 10:	Darstellung der Überlebensdaten unter Betrachtung der Auswirkung des MGMT-Status auf das Gesamtüberleben (OS) in Monaten.....	40
Tabelle 11:	Darstellung der Überlebensdaten unter Betrachtung der Auswirkung des MGMT-Status auf das rezidivfreie Überleben (PFS) in Monaten.....	41
Tabelle 12:	Auswirkung des Verhaltens des Resttumorgewebes und des MGMT-Status auf das Gesamtüberleben (OS) in Monaten	43
Tabelle 13:	Auswirkung des Verhaltens des Resttumorgewebes und des MGMT-Status auf das rezidivfreie Überleben (PFS) in Monaten.....	44
Tabelle 14:	Cox-Regression für das Gesamtüberleben (OS)	45
Tabelle 15:	Postoperatives residuales Tumorgewebe	45
Tabelle 16:	Volumenverlauf des residualen Tumorgewebes MGMT positiver Tumore	46
Tabelle 17:	Volumenverlauf des residualen Tumorgewebes MGMT negativer Tumore.....	46
Tabelle 18:	Kruskal-Wallis Test für eine Auswahl des Gesamtkollektivs	47
Tabelle 19:	Einfluss der Variable Alter auf die Überlebenszeit des Studienkollektivs	48
Tabelle 20:	Einfluss der Variable KPS-Index auf die Überlebenszeit des Studienkollektivs	48
Tabelle 21:	Einfluss der Variable Restvolumen in cm ³ auf die Überlebenszeit des Studienkollektivs.....	49
Tabelle 22:	Übersicht der Überlebensdaten einer Auswahl relevanter Studien im Vergleich zu der vorliegenden Arbeit	55

8 Literaturverzeichnis

- ALBERT, F. K., FORSTING, M., SARTOR, K., ADAMS, H.-P. & KUNZE, S. 1994. Early Postoperative Magnetic Resonance Imaging after Resection of Malignant Glioma: Objective Evaluation of Residual Tumor and Its Influence on Regrowth and Prognosis. *Neurosurgery*, 34, 45-61.
- BETTE, S., BARZ, M., WIESTLER, B., HUBER, T., GERHARDT, J., BUCHMANN, N., COMBS, S. E., SCHMIDT-GRAF, F., DELBRIDGE, C., ZIMMER, C., KIRSCHKE, J. S., MEYER, B., RYANG, Y. M., RINGEL, F. & GEMPT, J. 2018. Prognostic Value of Tumor Volume in Glioblastoma Patients: Size Also Matters for Patients with Incomplete Resection. *Annals of Surgical Oncology*, 25, 558-564.
- BLYSTAD, I., WARNTJES, J. B. M., SMEDBY, Ö., LUNDBERG, P., LARSSON, E.-M. & TISELL, A. 2017. Quantitative MRI for analysis of peritumoral edema in malignant gliomas. *PLOS ONE*, 12, e0177135.
- BRANDES, A. A., FRANCESCHI, E., PACCAPELO, A., TALLINI, G., DE BIASE, D., GHIMENTON, C., DANIELI, D., ZUNARELLI, E., LANZA, G., SILINI, E. M., STURIALE, C., VOLPIN, L., SERVADEI, F., TALACCHI, A., FIORAVANTI, A., PIA FOSCHINI, M., BARTOLINI, S., PESSION, A. & ERMANI, M. 2017. Role of MGMT Methylation Status at Time of Diagnosis and Recurrence for Patients with Glioblastoma: Clinical Implications. *The Oncologist*, 22, 432-437.
- BRANDES, A. A., FRANCESCHI, E., TOSONI, A., BLATT, V., PESSION, A., TALLINI, G., BERTORELLE, R., BARTOLINI, S., CALBUCCI, F., ANDREOLI, A., FREZZA, G., LEONARDI, M., SPAGNOLLI, F. & ERMANI, M. 2008. MGMT promoter methylation status can predict the incidence and outcome of pseudoprogression after concomitant radiochemotherapy in newly diagnosed glioblastoma patients. *Journal of Clinical Oncology*, 26, 2192-7.
- BRANDES, A. A., TOSONI, A., FRANCESCHI, E., SOTTI, G., FREZZA, G., AMISTA, P., MORANDI, L., SPAGNOLLI, F. & ERMANI, M. 2009. Recurrence Pattern After Temozolomide Concomitant With and Adjuvant to Radiotherapy in Newly Diagnosed Patients With Glioblastoma: Correlation With MGMT Promoter Methylation Status *Journal of Clinical Oncology*, 27, 1275-1279.
- BRIAN M. ALEXANDER & CLOUGHESY, T. F. 2017. Adult Glioblastoma. *Journal of Clinical Oncology*, 35, 2402-2409.
- BROWN, T. J., BRENNAN, M. C., LI, M., CHURCH, E. W., BRANDMEIR, N. J., RAKSZAWSKI, K. L., PATEL, A. S., RIZK, E. B., SUKI, D. & SAWAYA, R. 2016. Association of the extent of resection with survival in glioblastoma: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncology*, 2, 1460-1469.
- CAINCROSS, J. G., PEXMAN, J. H. W., RATHBONE, M. P. & DELMAESTRO, R. F. 1985. Postoperative contrast enhancement in patients with brain tumor. *Annals of Neurology*, 17, 570-572.

- CECCARELLI, M., BARTHEL, F. P., MALTA, T. M., SABEDOT, T. S., SALAMA, S. R., MURRAY, B. A., MOROZOVA, O., NEWTON, Y., RADENBAUGH, A. & PAGNOTTA, S. M. 2016. Molecular profiling reveals biologically discrete subsets and pathways of progression in diffuse glioma. *Cell*, 164, 550-563.
- CHAICHANA, K. L., JUSUE-TORRES, I., NAVARRO-RAMIREZ, R., RAZA, S. M., PASCUAL-GALLEGO, M., IBRAHIM, A., HERNANDEZ-HERMANN, M., GOMEZ, L., YE, X., WEINGART, J. D., OLIVI, A., BLAKELEY, J., GALLIA, G. L., LIM, M., BREM, H. & QUINONES-HINOJOSA, A. 2014. Establishing percent resection and residual volume thresholds affecting survival and recurrence for patients with newly diagnosed intracranial glioblastoma. *Neuro-Oncology*, 16, 113-122.
- CHINOT, O. L., WICK, W., MASON, W., HENRIKSSON, R., SARAN, F., NISHIKAWA, R., CARPENTIER, A. F., HOANG-XUAN, K., KAVAN, P., CERNEA, D., BRANDES, A. A., HILTON, M., ABREY, L. & CLOUGHESY, T. 2014. Bevacizumab plus radiotherapy-temozolomide for newly diagnosed glioblastoma. *New England Journal of Medicine*, 370, 709-22.
- COLLINS, V. P. 2004. Brain tumours: classification and genes. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 75, ii2-ii11.
- DE WIT, M. C. Y., DE BRUIN, H. G., EIJKENBOOM, W., SILLEVIS SMITT, P. A. E. & VAN DEN BENT, M. J. 2004. Immediate post-radiotherapy changes in malignant glioma can mimic tumor progression. *Neurology*, 63, 535-537.
- DEMPSEY, M. F., CONDON, B. R. & HADLEY, D. M. 2005. Measurement of tumor "size" in recurrent malignant glioma: 1D, 2D, or 3D? *American Journal of Neuroradiology*, 26, 770-776.
- DÍEZ VALLE, R., TEJADA SOLIS, S., IDOATE GASTEARENA, M. A., GARCÍA DE EULATE, R., DOMÍNGUEZ ECHÁVARRI, P. & ARISTU MENDIROZ, J. 2011. Surgery guided by 5-aminolevulinic fluorescence in glioblastoma: volumetric analysis of extent of resection in single-center experience. *Journal of Neuro-Oncology*, 102, 105-113.
- DZIEDZIC, T. & BERNSTEIN, M. 2014. Awake craniotomy for brain tumor: indications, technique and benefits. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 14, 1405-1415.
- EISENHAUER, E. A., THERASSE, P., BOGAERTS, J., SCHWARTZ, L. H., SARGENT, D., FORD, R., DANCEY, J., ARBUCK, S., GWYTHYER, S. & MOONEY, M. 2009. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *European Journal of Cancer*, 45, 228-247.
- ESTELLER, M., GARCIA-FONCILLAS, J., ANDION, E., GOODMAN, S. N., HIDALGO, O. F., VANACLOCHA, V., BAYLIN, S. B. & HERMAN, J. G. 2000. Inactivation of the DNA-Repair Gene MGMT and the Clinical Response of Gliomas to Alkylating Agents. *New England Journal of Medicine*, 343, 1350-1354.

- EYÜPOĞLU, I. Y., HORE, N., MERKEL, A., BUSLEI, R., BUCHFELDER, M. & SAVASKAN, N. 2016. Supra-complete surgery via dual intraoperative visualization approach (DiVA) prolongs patient survival in glioblastoma. *Oncotarget*, 7, 25755-68.
- FARRELL, C. J. & PLOTKIN, S. R. 2007. Genetic causes of brain tumors: neurofibromatosis, tuberous sclerosis, von Hippel-Lindau, and other syndromes. *Neurologic Clinics*, 25, 925-946.
- FELDHEIM, J., KESSLER, A. F., MONORANU, C. M., ERNESTUS, R. I., LÖHR, M. & HAGEMANN, C. 2019. Changes of O(6)-Methylguanine DNA Methyltransferase (MGMT) Promoter Methylation in Glioblastoma Relapse-A Meta-Analysis Type Literature Review. *Cancers (Basel)*, 11.
- FELSBERG, J., RAPP, M., LOESER, S., FIMMERS, R., STUMMER, W., GOEPPERT, M., STEIGER, H.-J., FRIEDENSDORF, B., REIFENBERGER, G. & SABEL, M. C. 2009. Prognostic Significance of Molecular Markers and Extent of Resection in Primary Glioblastoma Patients. *Clinical Cancer Research*, 15, 6683-6693.
- FELSBERG, J., THON, N., EIGENBROD, S., HENTSCHEL, B., SABEL, M. C., WESTPHAL, M., SCHACKERT, G., KRETH, F. W., PIETSCH, T., LÖFFLER, M., WELLER, M., REIFENBERGER, G., TONN, J. C. & NETWORK, F. T. G. G. 2011. Promoter methylation and expression of MGMT and the DNA mismatch repair genes MLH1, MSH2, MSH6 and PMS2 in paired primary and recurrent glioblastomas. *International Journal of Cancer*, 129, 659-670.
- FINK, J. R., MUZI, M., PECK, M. & KROHN, K. A. 2015. Multimodality Brain Tumor Imaging: MR Imaging, PET, and PET/MR Imaging. *Journal of Nuclear Medicine*, 56, 1554-1561.
- GERSON, S. L. 2004. MGMT: its role in cancer aetiology and cancer therapeutics. *Nature Reviews Cancer*, 4, 296-307.
- GESSLER, F., BERNSTOCK, J. D., BRACZYNSKI, A., LESCHER, S., BAUMGARTEN, P., HARTER, P. N., MITTELBRONN, M., WU, T., SEIFERT, V. & SENFT, C. 2018. Surgery for Glioblastoma in Light of Molecular Markers: Impact of Resection and MGMT Promoter Methylation in Newly Diagnosed IDH-1 Wild-Type Glioblastomas. *Neurosurgery*, 84, 190-197.
- GLANTZ, M. J., COLE, B. F., FORSYTH, P. A., RECHT, L. D., WEN, P. Y., CHAMBERLAIN, M. C., GROSSMAN, S. A. & CAIRNCROSS, J. G. 2000. Practice parameter: Anticonvulsant prophylaxis in patients with newly diagnosed brain tumors: Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 54, 1886-1893.
- GUO C, PIROZZI CJ, LOPEZ GY & H., Y. 2011. Isocitrate dehydrogenase mutations in gliomas: mechanisms, biomarkers and therapeutic target. . *Current Opinion in Neurology*, 648-52.

- HARTMANN, C., HENTSCHEL, B., SIMON, M., WESTPHAL, M., SCHACKERT, G., TONN, J. C., LOEFFLER, M., REIFENBERGER, G., PIETSCH, T. & VON DEIMLING, A. 2013. Long-term survival in primary glioblastoma with versus without isocitrate dehydrogenase mutations. *Clinical Cancer Research*, 19, 5146-5157.
- HARTMANN, C., MEYER, J., BALSS, J., CAPPER, D., MUELLER, W., CHRISTIANS, A., FELSBERG, J., WOLTER, M., MAWRIN, C., WICK, W., WELLER, M., HEROLD-MENDE, C., UNTERBERG, A., JEUKEN, J. W. M., WESSELING, P., REIFENBERGER, G. & VON DEIMLING, A. 2009. Type and frequency of IDH1 and IDH2 mutations are related to astrocytic and oligodendroglial differentiation and age: a study of 1,010 diffuse gliomas. *Acta Neuropathologica*, 118, 469-474.
- HEGI, M. E., DISERENS, A.-C., GODARD, S., DIETRICH, P.-Y., REGLI, L., OSTERMANN, S., OTTEN, P., VAN MELLE, G., DE TRIBOLET, N. & STUPP, R. 2004. Clinical trial substantiates the predictive value of O-6-methylguanine-DNA methyltransferase promoter methylation in glioblastoma patients treated with temozolomide. *Clinical Cancer Research*, 10, 1871-1874.
- HEGI, M. E., DISERENS, A.-C., GORLIA, T., HAMOU, M.-F., DE TRIBOLET, N., WELLER, M., KROS, J. M., HAINFELLNER, J. A., MASON, W., MARIANI, L., BROMBERG, J. E. C., HAU, P., MIRIMANOFF, R. O., CAIRNCROSS, J. G., JANZER, R. C. & STUPP, R. 2005. MGMT Gene Silencing and Benefit from Temozolomide in Glioblastoma. *New England Journal of Medicine*, 352, 997-1003.
- HEGI, M. E., GENBRUGGE, E., GORLIA, T., STUPP, R., GILBERT, M. R., CHINOT, O. L., NABORS, L. B., JONES, G., VAN CRIEKINGE, W., STRAUB, J. & WELLER, M. 2019. MGMT Promoter Methylation Cutoff with Safety Margin for Selecting Glioblastoma Patients into Trials Omitting Temozolomide: A Pooled Analysis of Four Clinical Trials. *Clinical Cancer Research*, 25, 1809-1816.
- HENKER, C., KRIESEN, T., GLASS, Ä., SCHNEIDER, B. & PIEK, J. 2017. Volumetric quantification of glioblastoma: experiences with different measurement techniques and impact on survival. *Journal of Neuro-Oncology*, 135, 391-402.
- HERRLINGER, U., TZARIDIS, T., MACK, F., STEINBACH, J. P., SCHLEGEL, U., SABEL, M., HAU, P., KORTMANN, R. D., KREX, D., GRAUER, O., GOLDBRUNNER, R., SCHNELL, O., BÄHR, O., UHL, M., SEIDEL, C., TABATABAI, G., KOWALSKI, T., RINGEL, F., SCHMIDT-GRAF, F., SUCHORSKA, B., BREHMER, S., WEYERBROCK, A., RENOVANZ, M., BULLINGER, L., GALLDIKS, N., VAJKOCZY, P., MISCH, M., VATTER, H., STUPLICH, M., SCHÄFER, N., KEBIR, S., WELLER, J., SCHAUB, C., STUMMER, W., TONN, J. C., SIMON, M., KEIL, V. C., NELLES, M., URBACH, H., COENEN, M., WICK, W., WELLER, M., FIMMERS, R., SCHMID, M., HATTINGEN, E., PIETSCH, T., COCH, C. & GLAS, M. 2019. Lomustine-temozolomide combination therapy versus standard temozolomide therapy in patients with newly diagnosed glioblastoma with

- methylated MGMT promoter (CeTeG/NOA-09): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*, 393, 678-688.
- HUSE, J. T. & ALDAPE, K. D. 2014. The Evolving Role of Molecular Markers in the Diagnosis and Management of Diffuse Glioma. *Clinical Cancer Research*, 20, 5601-5611.
- JENKINSON, M. D., DU PLESSIS, D. G., WALKER, C. & SMITH, T. S. 2007. Advanced MRI in the management of adult gliomas. *British Journal of Neurosurgery*, 21, 550-561.
- KASNER, S. E., CHALELA, J. A., LUCIANO, J. M., CUCCHIARA, B. L., RAPS, E. C., MCGARVEY, M. L., CONROY, M. B. & LOCALIO, A. R. 1999. Reliability and Validity of Estimating the NIH Stroke Scale Score from Medical Records. *Stroke*, 30, 1534-1537.
- KEBIR, S., FIMMERS, R., GALLDIKS, N., N, MACK, F., SCHAUB, C., STUPLICH, M., NIESSEN, M., TZARIDIS, T., SIMON, M., STOFFELS, G., LANGEN, K. J., SCHEFFLER, B., GLAS, M. & HERRLINGER, U. 2015. Late Pseudoprogression in Glioblastoma: Diagnostic Value of Dynamic O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-Tyrosine PET. *Clinical Cancer Research*.
- KIM, S.-M., KIM, S. H., SEO, D.-W. & LEE, K.-W. 2013. Intraoperative Neurophysiologic Monitoring: Basic Principles and Recent Update. *Journal of Korean Medical Science*, 28, 1261.
- KRETH, F.-W., THON, N., SIMON, M., WESTPHAL, M., SCHACKERT, G., NIKKHAH, G., HENTSCHEL, B., REIFENBERGER, G., PIETSCH, T., WELLER, M., TONN, J.-C. & NETWORK, F. T. G. G. 2013. Gross total but not incomplete resection of glioblastoma prolongs survival in the era of radiochemotherapy. *Annals of Oncology*, 24, 3117-3123.
- KREX, D., KLINK, B., HARTMANN, C., VON DEIMLING, A., PIETSCH, T., SIMON, M., SABEL, M., STEINBACH, J. P., HEESE, O., REIFENBERGER, G., WELLER, M. & SCHACKERT, G. 2007. Long-term survival with glioblastoma multiforme. *Brain*, 130, 2596-2606.
- KREX, D. & SCHACKERT, G. 2018. Glioblastome. *Gliomchirurgie*.
- LA FOUGÈRE, C., SUCHORSKA, B., BARTENSTEIN, P., KRETH, F.-W. & TONN, J.-C. 2011. Molecular imaging of gliomas with PET: Opportunities and limitations. *Neuro-Oncology*, 13, 806-819.
- LACROIX, M., ABI-SAID, D., FOURNEY, D. R., GOKASLAN, Z. L., SHI, W., DEMONTE, F., LANG, F. F., MCCUTCHEON, I. E., HASSENBUSCH, S. J. & HOLLAND, E. 2001. A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. *Journal of Neurosurgery*, 95, 190-198.
- LI, Y. M., SUKI, D., HESS, K. & SAWAYA, R. 2016. The influence of maximum safe resection of glioblastoma on survival in 1229 patients: Can we do better than gross-total resection? *Neurosurgery*, 124, 977.

- LOUIS, D. N., OHGAKI, H., WIESTLER, O. D., CAVENEE, W. K., BURGER, P. C., JOUVET, A., SCHEITHAUER, B. W. & KLEIHUES, P. 2007. The 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. *Acta Neuropathologica*, 114, 97-109.
- LOUIS, D. N., PERRY, A., REIFENBERGER, G., VON DEIMLING, A., FIGARELLA-BRANGER, D., CAVENEE, W. K., OHGAKI, H., WIESTLER, O. D., KLEIHUES, P. & ELLISON, D. W. 2016. The 2016 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system: a summary. *Acta Neuropathologica*, 131, 803-820.
- LOUIS, D. N., WESSELING, P., ALDAPE, K., BRAT, D. J., CAPPER, D., CREE, I. A., EBERHART, C., FIGARELLA-BRANGER, D., FOULADI, M. & FULLER, G. N. 2020. cIMPACT-NOW update 6: new entity and diagnostic principle recommendations of the cIMPACT-Utrecht meeting on future CNS tumor classification and grading. *Brain Pathology-Wiley Online Library*.
- MAHONEY, F. I. & BARTHEL, D. W. 1965. Functional evaluation: the Barthel Index: a simple index of independence useful in scoring improvement in the rehabilitation of the chronically ill. *Maryland State Medical Journal*, 14, 61-5.
- MALMSTRÖM, A., GRØNBERG, B. H., MAROSI, C., STUPP, R., FRAPPAZ, D., SCHULTZ, H., ABACIOGLU, U., TAVELIN, B., LHERMITTE, B. & HEGI, M. E. 2012. Temozolomide versus standard 6-week radiotherapy versus hypofractionated radiotherapy in patients older than 60 years with glioblastoma: the Nordic randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, 13, 916-926.
- MANSOURI, A., HACHEM, L. D., MANSOURI, S., NASSIRI, F., LAPERRIERE, N. J., XIA, D., LINDEMAN, N. I., WEN, P. Y., CHAKRAVARTI, A., MEHTA, M. P., HEGI, M. E., STUPP, R., ALDAPE, K. D. & ZADEH, G. 2019. MGMT promoter methylation status testing to guide therapy for glioblastoma: refining the approach based on emerging evidence and current challenges. *Neuro-Oncology*, 21, 167-178.
- MOLINARO, A. M., HERVEY-JUMPER, S., MORSHED, R. A., YOUNG, J., HAN, S. J., CHUNDURU, P., ZHANG, Y., PHILLIPS, J. J., SHAI, A., LAFONTAINE, M., CRANE, J., CHANDRA, A., FLANIGAN, P., JAHANGIRI, A., CIOFFI, G., OSTROM, Q., ANDERSON, J. E., BADVE, C., BARNHOLTZ-SLOAN, J., SLOAN, A. E., ERICKSON, B. J., DECKER, P. A., KOSEL, M. L., LACHANCE, D., ECKEL-PASSOW, J., JENKINS, R., VILLANUEVA-MEYER, J., RICE, T., WRENSCH, M., WIENCKE, J. K., OBERHEIM BUSH, N. A., TAYLOR, J., BUTOWSKI, N., PRADOS, M., CLARKE, J., CHANG, S., CHANG, E., AGHI, M., THEODOSOPOULOS, P., MCDERMOTT, M. & BERGER, M. S. 2020. Association of Maximal Extent of Resection of Contrast-Enhanced and Non-Contrast-Enhanced Tumor With Survival Within Molecular Subgroups of Patients With Newly Diagnosed Glioblastoma. *JAMA Oncology*, 6, 495-503.
- OHGAKI, H. & KLEIHUES, P. 2005. Epidemiology and etiology of gliomas. *Acta Neuropathologica*, 109, 93-108.

- OHGAKI, H. & KLEIHUES, P. 2013. The definition of primary and secondary glioblastoma. *Clinical Cancer Research*, 19, 764-772.
- OMURO, A. 2013. Glioblastoma and Other Malignant Gliomas. *JAMA*, 310, 1842.
- OMURO, A., BEAL, K., GUTIN, P., KARIMI, S., CORREA, D. D., KALEY, T. J., DEANGELIS, L. M., CHAN, T. A., GAVRILOVIC, I. T., NOLAN, C., HORMIGO, A., LASSMAN, A. B., MELLINGHOFF, I., GROMMES, C., REINER, A. S., PANAGEAS, K. S., BASER, R. E., TABAR, V., PENTSOVA, E., SANCHEZ, J., BARRADAS-PANCHAL, R., ZHANG, J., FAIVRE, G., BRENNAN, C. W., ABREY, L. E. & HUSE, J. T. 2014. Phase II Study of Bevacizumab, Temozolomide, and Hypofractionated Stereotactic Radiotherapy for Newly Diagnosed Glioblastoma. *Clinical Cancer Research*, 20, 5023-5031.
- ORRINGER, D. A., GOLBY, A. & JOLESZ, F. 2012. Neuronavigation in the surgical management of brain tumors: current and future trends. *Expert Review of Medical Devices*, 9, 491-500.
- OSTROM, Q. T., BAUCHET, L., DAVIS, F. G., DELTOUR, I., FISHER, J. L., LANGER, C. E., PEKMEZCI, M., SCHWARTZBAUM, J. A., TURNER, M. C., WALSH, K. M., WRENSCH, M. R. & BARNHOLTZ-SLOAN, J. S. 2014. The epidemiology of glioma in adults: a "state of the science" review. *Neuro-Oncology*, 16, 896-913.
- OSTROM, Q. T., CIOFFI, G., GITTLEMAN, H., PATIL, N., WAITE, K., KRUCHKO, C. & BARNHOLTZ-SLOAN, J. S. 2019. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2012–2016. *Neuro-Oncology*, 21, v1-v100.
- OSTROM, Q. T., GITTLEMAN, H., FULOP, J., LIU, M., BLANDA, R., KROMER, C., WOLINSKY, Y., KRUCHKO, C. & BARNHOLTZ-SLOAN, J. S. 2015. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2008-2012. *Neuro-Oncology*, 17, iv1-iv62.
- PARSONS, D. W., JONES, S., ZHANG, X., LIN, J. C. H., LEARY, R. J., ANGENENDT, P., MANKOO, P., CARTER, H., SIU, I. M., GALLIA, G. L., OLIVI, A., MCLENDON, R., RASHEED, B. A., KEIR, S., NIKOLSKAYA, T., NIKOLSKY, Y., BUSAM, D. A., TEKLEAB, H., DIAZ, L. A., HARTIGAN, J., SMITH, D. R., STRAUSBERG, R. L., MARIE, S. K. N., SHINJO, S. M. O., YAN, H., RIGGINS, G. J., BIGNER, D. D., KARCHIN, R., PAPADOPOULOS, N., PARMIGIANI, G., VOGELSTEIN, B., VELCULESCU, V. E. & KINZLER, K. W. 2008. An Integrated Genomic Analysis of Human Glioblastoma Multiforme. *Science*, 321, 1807-1812.
- PERRY, J. R., LAPERRIERE, N., O'CALLAGHAN, C. J., BRANDES, A. A., MENTEN, J., PHILLIPS, C., FAY, M., NISHIKAWA, R., CAIRNCROSS, J. G. & ROA, W. 2017. Short-course radiation plus temozolomide in elderly patients with glioblastoma. *New England Journal of Medicine*, 376, 1027-1037.

- PROVENZALE, J. M. & MANCINI, M. C. 2012. Assessment of intra-observer variability in measurement of high-grade brain tumors. *Journal of Neuro-Oncology*, 108, 477-483.
- RAPP, M. 2014. Diagnostics and Therapy of Malignant Tumors - Progress or Stagnancy? *Medizinische Habilitationsschrift, Universität Düsseldorf*.
- RAPP, M., BAERNREUTHER, J., TUROWSKI, B., STEIGER, H. J., SABEL, M. & KAMP, M. A. 2017. Recurrence Pattern Analysis of Primary Glioblastoma. *World Neurosurgery*, 103, 733-740.
- REES, J. 2003. Advances in magnetic resonance imaging of brain tumours. *Current Opinion in Neurology*, 16, 643-50.
- REIFENBERGER, G., WIRSCHING, H.-G., KNOBBE-THOMSEN, C. B. & WELLER, M. 2017. Advances in the molecular genetics of gliomas—implications for classification and therapy. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 14, 434.
- RINGEL, F., PAPE, H., SABEL, M., KREX, D., BOCK, H. C., MISCH, M., WEYERBROCK, A., WESTERMAIER, T., SENFT, C., SCHUCHT, P., MEYER, B., SIMON, M., GROUP, T. S. S., PAPE, H., MEYER, B., RINGEL, F., SIMON, M., SABEL, M., RAPP, M., KREX, D., BOCK, H. C., ROHDE, V., WEYERBROCK, A., MACHEIN, M. R., WESTERMAIER, T., ERNESTUS, R.-I., FRANZ, K., SENFT, C., SCHUCHT, P., BECK, J., MISCH, M., VAJKOCZY, P., SALEHI, M., NIEVAS, M. C., HÖLLERHAGE, H.-G., SCHNEIDER, T., TAPIA-PEREZ, H., HÖLLIG, A., CLUSMANN, H., AUMANN, W., KRETSCHMER, T., SEIZ-ROSENHAGEN, M., THOMÉ, C., BUCHALLA, R., GROß, C., STOCKHAMMER, F., RADOVANOVIC, I., SCHALLER, K., WOLF, P. & GROUP, T. S. S. 2015. Clinical benefit from resection of recurrent glioblastomas: results of a multicenter study including 503 patients with recurrent glioblastomas undergoing surgical resection. *Neuro-Oncology*, 18, 96-104.
- SANAI, N. & BERGER, M. S. 2008. Glioma extent of resection and its impact on patient outcome. *Neurosurgery*, 62, 753-766.
- SASAKI, M., KNOBBE, C. B., MUNGER, J. C., LIND, E. F., BRENNER, D., BRÜSTLE, A., HARRIS, I. S., HOLMES, R., WAKEHAM, A., HAIGHT, J., YOU-TEN, A., LI, W. Y., SCHALM, S., SU, S. M., VIRTANEN, C., REIFENBERGER, G., OHASHI, P. S., BARBER, D. L., FIGUEROA, M. E., MELNICK, A., ZÚÑIGA-PFLÜCKER, J.-C. & MAK, T. W. 2012. IDH1(R132H) mutation increases murine haematopoietic progenitors and alters epigenetics. *Nature*, 488, 656-659.
- SENFT, C., BINK, A., FRANZ, K., VATTER, H., GASSER, T. & SEIFERT, V. 2011. Intraoperative MRI guidance and extent of resection in glioma surgery: a randomised, controlled trial. *The Lancet Oncology*, 12, 997-1003.
- STUMMER, W., MEINEL, T., EWELT, C., MARTUS, P., JAKOBS, O., FELSBURG, J. & REIFENBERGER, G. 2012. Prospective cohort study of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide chemotherapy

for glioblastoma patients with no or minimal residual enhancing tumor load after surgery. *Journal of Neuro-Oncology*, 108, 89-97.

- STUMMER, W., NOVOTNY, A., STEPP, H., GOETZ, C., BISE, K. & REULEN, H. J. 2000. Fluorescence-guided resection of glioblastoma multiforme utilizing 5-ALA-induced porphyrins: a prospective study in 52 consecutive patients. *Journal of Neurosurgery*, 93, 1003-1013.
- STUMMER, W., PICHLMEIER, U., MEINEL, T., WIESTLER, O. D., ZANELLA, F. & REULEN, H.-J. 2006. Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial. *The Lancet Oncology*, 7, 392-401.
- STUMMER, W., REULEN, H.-J., MEINEL, T., PICHELMEIDER, U., SCHUMACHER, W., TONN, J.-C., ROHDE, V., OPPEL, F., TUROWSKI, B., WOICIECHOWSKY, C., FRANZ, K., PIETSCH, T. & GROUP, A. L.-G. S. 2008. Extent of resection and survival in glioblastoma multiforme: identification of and adjustment for bias. *Neurosurgery*, 62, 564-576.
- STUMMER, W., STOCKER, S., WAGNER, S., STEPP, H., FRITSCH, C., GOETZ, C., GOETZ, A. E., KIEFMANN, R. & REULEN, H. J. 1998. Intraoperative Detection of Malignant Gliomas by 5-Aminolevulinic Acid-induced Porphyrin Fluorescence. *Neurosurgery*, 42, 518-526.
- STUPP, R., BRADA, M., VAN DEN BENT, M. J., TONN, J. C. & PENTHEROUDAKIS, G. 2014. High-grade glioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 25, iii93-iii101.
- STUPP, R., HEGI, M. E., MASON, W. P., VAN DEN BENT, M. J., TAPHOORN, M. J., JANZER, R. C., LUDWIN, S. K., ALLGEIER, A., FISHER, B., BELANGER, K., HAU, P., BRANDES, A. A., GIJTENBEEK, J., MAROSI, C., VECHT, C. J., MOKHTARI, K., WESSELING, P., VILLA, S., EISENHAEUER, E., GORLIA, T., WELLER, M., LACOMBE, D., CAIRNCROSS, J. G. & MIRIMANOFF, R.-O. 2009. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *The Lancet Oncology*, 10, 459-466.
- STUPP, R., MASON, W. P., VAN DEN BENT, M. J., WELLER, M., FISHER, B., TAPHOORN, M. J., BELANGER, K., BRANDES, A. A., MAROSI, C., BOGDHANN, U., CURSCHMANN, J., JANZER, R. C., LUDWIN, S. K., GORLIA, T., ALLGEIER, A., LACOMBE, D., CAIRNCROSS, J. G., EISENHAEUER, E., MIRIMANOFF, R. O., EUROPEAN ORGANISATION FOR, R., TREATMENT OF CANCER BRAIN, T., RADIO THERAPY, G. & NATIONAL CANCER INSTITUTE OF CANADA CLINICAL TRIALS, G. 2005. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *New England Journal of Medicine*, 352, 987-96.
- STUPP, R., TAILLIBERT, S., KANNER, A., READ, W., STEINBERG, D., LHERMITTE, B., TOMS, S., IDBAIH, A., AHLUWALIA, M. S., FINK, K., DI MECO, F., LIEBERMAN, F., ZHU, J. J., STRAGLIOTTO, G., TRAN, D., BREM, S., HOTTINGER, A., KIRSON, E. D., LAVY-SHAHAF, G.,

- WEINBERG, U., KIM, C. Y., PAEK, S. H., NICHOLAS, G., BRUNA, J., HIRTE, H., WELLER, M., PALTI, Y., HEGI, M. E. & RAM, Z. 2017. Effect of Tumor-Treating Fields Plus Maintenance Temozolomide vs Maintenance Temozolomide Alone on Survival in Patients With Glioblastoma: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 318, 2306-2316.
- SURAWICZ, T. S., MCCARTHY, B. J., KUPELIAN, V., JUKICH, P. J., BRUNER, J. M. & DAVIS, F. G. 1999. Descriptive epidemiology of primary brain and CNS tumors: Results from the Central Brain Tumor Registry of the United States, 1990-1994. *Neuro-Oncology*, 1, 14-25.
- TALACCHI, A., TURAZZI, S., LOCATELLI, F., SALA, F., BELTRAMELLO, A., ALESSANDRINI, F., MANGANOTTI, P., LANTERI, P., GAMBIN, R., GANAU, M., TRAMONTANO, V., SANTINI, B. & GEROSA, M. 2010. Surgical treatment of high-grade gliomas in motor areas. The impact of different supportive technologies: a 171-patient series. *Journal of Neuro-Oncology*, 100, 417-426.
- THOMAS, R. P., XU, L. W., LOBER, R. M., LI, G. & NAGPAL, S. 2013. The incidence and significance of multiple lesions in glioblastoma. *Neuro-Oncology*, 112, 91-97.
- THON, N., EIGENBROD, S., GRASBON-FRODL, E. M., LUTZ, J., KRETH, S., POPPERL, G., BELKA, C., KRETZSCHMAR, H. A., TONN, J. C. & KRETH, F. W. 2011. Predominant influence of MGMT methylation in non-resectable glioblastoma after radiotherapy plus temozolomide. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 82, 441-6.
- TZARIDIS, T., SCHÄFER, N., WELLER, J., STEINBACH, J.-P., SCHLEGEL, U., SEIDEL, S., SABEL, M., HAU, P., SEIDEL, C., KREX, D., GOLDBRUNNER, R., TONN, J.-C., GRAUER, O., KEBIR, S., SCHNEIDER, M., SCHAUB, C., VATTER, H., COCH, C., GLAS, M., FIMMERS, R., PIETSCH, T., REIFENBERGER, G., HERRLINGER, U. & FELSBERG, J. 2021. MGMT promoter methylation analysis for allocating combined CCNU/TMZ chemotherapy: Lessons learned from the CeTeG/NOA-09 trial. *International Journal of Cancer*, 148, 1695-1707.
- WALLNER, K. E., GALICICH, J. H., KROL, G., ARBIT, E. & MALKIN, M. G. 1989. Patterns of failure following treatment for glioblastoma multiforme and anaplastic astrocytoma. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*, 16, 1405-1409.
- WELLER, M., VAN DEN BENT, M., TONN, J. C., STUPP, R., PREUSSER, M., COHEN-JONATHAN-MOYAL, E., HENRIKSSON, R., RHUN, E. L., BALANA, C., CHINOT, O., BENDSZUS, M., REIJNEVELD, J. C., DHERMAIN, F., FRENCH, P., MAROSI, C., WATTS, C., OBERG, I., PILKINGTON, G., BAUMERT, B. G., TAPHOORN, M. J. B., HEGI, M., WESTPHAL, M., REIFENBERGER, G., SOFFIETTI, R. & WICK, W. 2017. European Association for Neuro-Oncology (EANO) guideline on the diagnosis and treatment of adult astrocytic and oligodendroglial gliomas. *The Lancet Oncology*, 18, e315-e329.
- WEN, P. Y. & KESARI, S. 2008. Malignant Gliomas in Adults. *New England Journal of Medicine*, 359, 492-507.

- WEN, P. Y., MACDONALD, D. R., REARDON, D. A., CLOUGHESY, T. F., SORENSEN, A. G., GALANIS, E., DEGROOT, J., WICK, W., GILBERT, M. R., LASSMAN, A. B., TSIEN, C., MIKKELSEN, T., WONG, E. T., CHAMBERLAIN, M. C., STUPP, R., LAMBORN, K. R., VOGELBAUM, M. A., VAN DEN BENT, M. J. & CHANG, S. M. 2010. Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: response assessment in neuro-oncology working group. *Journal of Clinical Oncology*, 28, 1963-72.
- WEN, P. Y., WELLER, M., LEE, E. Q., ALEXANDER, B. M., BARNHOLTZ-SLOAN, J. S., BARTHEL, F. P., BATCHELOR, T. T., BINDRA, R. S., CHANG, S. M., CHIOCCA, E. A., CLOUGHESY, T. F., DEGROOT, J. F., GALANIS, E., GILBERT, M. R., HEGI, M. E., HORBINSKI, C., HUANG, R. Y., LASSMAN, A. B., LE RHUN, E., LIM, M., MEHTA, M. P., MELLINGHOFF, I. K., MINNITI, G., NATHANSON, D., PLATTEN, M., PREUSSER, M., ROTH, P., SANSON, M., SCHIFF, D., SHORT, S. C., TAPHOORN, M. J. B., TONN, J.-C., TSANG, J., VERHAAK, R. G. W., VON DEIMLING, A., WICK, W., ZADEH, G., REARDON, D. A., ALDAPE, K. D. & VAN DEN BENT, M. J. 2020. Glioblastoma in adults: a Society for Neuro-Oncology (SNO) and European Society of Neuro-Oncology (EANO) consensus review on current management and future directions. *Neuro-Oncology*, 22, 1073-1113.
- WICK, W., STUPP, R., BEULE, A.-C., BROMBERG, J., WICK, A., ERNEMANN, U., PLATTEN, M., MAROSI, C., MASON, W. P. & VAN DEN BENT, M. 2008. A novel tool to analyze MRI recurrence patterns in glioblastoma. *Neuro-Oncology*, 10, 1019-1024.
- WOOD, J. R., GREEN, S. B. & SHAPIRO, W. R. 1988. The prognostic importance of tumor size in malignant gliomas: a computed tomographic scan study by the Brain Tumor Cooperative Group. *Journal of Clinical Oncology*, 6, 338-342.
- XU, W., YANG, H., LIU, Y., YANG, Y., WANG, P., KIM, S.-H., ITO, S., YANG, C., WANG, P., XIAO, M.-T., LIU, L.-X., JIANG, W.-Q., LIU, J., ZHANG, J.-Y., WANG, B., FRYE, S., ZHANG, Y., XU, Y.-H., LEI, Q.-Y., GUAN, K.-L., ZHAO, S.-M. & XIONG, Y. 2011. Oncometabolite 2-Hydroxyglutarate Is a Competitive Inhibitor of α -Ketoglutarate-Dependent Dioxygenases. *Cancer Cell*, 19, 17-30.
- YAN, H., PARSONS, D. W., JIN, G., MCLENDON, R., RASHEED, B. A., YUAN, W., KOS, I., BATINIC-HABERLE, I., JONES, S. & RIGGINS, G. J. 2009. IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. *New England Journal of Medicine*, 360, 765-773.
- YATES, J. W., CHALMER, B. & MCKEGNEY, F. P. 1980. Evaluation of patients with advanced cancer using the Karnofsky performance status. *Cancer*, 45, 2220-2224.

9 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Frau Priv.-Doz. Dr. med. Marion Rapp und Herrn Prof. Dr. med. Michael Sabel für die Vergabe und Unterstützung im Rahmen meines Promotionsvorhabens. Die vertrauensvolle Zusammenarbeit, die konstruktive Kritik und die schnellen Rückmeldungen bei offenen Fragen weiß ich sehr zu schätzen.

Herzlich bedanken möchte ich mich auch bei Herrn Prof. Dr. med. Daniel Hänggi, dem Leiter der Klinik für Neurochirurgie des Universitätsklinikums Düsseldorf, für die Möglichkeit der Durchführung dieser Promotionsarbeit an seiner Klinik.

Meinen Dank möchte ich selbstverständlich auch dem/der Zweitgutachter/in für die Begutachtung meiner Arbeit aussprechen.

Priv.-Doz. Dr. med. Jörg Felsberg und seinem Team der Neuropathologie danke ich recht herzlich für die kollegiale Kooperation und seiner Hilfsbereitschaft bei der Reklassifizierung und Nachbestimmung molekulargenetischer Befunde.

Mein besonderer Dank für einen uneingeschränkten Rückhalt und den nötigen Zuspruch gilt meinem Partner, meiner Familie und meinen Freunden. Meinen Eltern danke ich vor allem dafür, dass sie stets an mich und meine Pläne geglaubt haben. Meinem Opa möchte ich Danke sagen, dass er sich bei jedem unserer Treffen nach dem aktuellen Stand meiner Arbeit erkundigt und mich somit stets zum Weiterschreiben motivierte hat.